Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA Q.F.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 03-97568

54. **TÍTULO** Derivados de Benzamida.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** Santyo Company, Limited.

DOMICILIO Tokyo, Japón.

74. **APODERADO** Emilio Ferrero.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Código Nº 1097

(FORMA P-10):

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03097568 00000000 Folios: 989 No radicación
Fecha (AMD): 2003-11-04 17:22:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

03 097568 00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: **SANKYO COMPANY, LIMITED** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón Dirección: 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japón Domicilio: Tokyo, Japón	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT. ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax:: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com. Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT. ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual Número
4 INVENTOR (ES) (72)	1. **FUJIMOTO, Koichi** 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japón	2. **TANAKA, Naoki** 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japón
	3. **SHIMADA, Ikuko** 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japón	4. **ASAI, Fumitoshi** 2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japón

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/JP02/03355 Fecha : 3 de Abril de 2002
Publicación Internacional No. WO 02/081448 A1 Fecha : 17 de Octubre de 2002

6 Título (54)
DERIVADOS DE BENZAMIDA

7 Clasificación Internacional (51) C07D 211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00, 43/00, 9/10

8

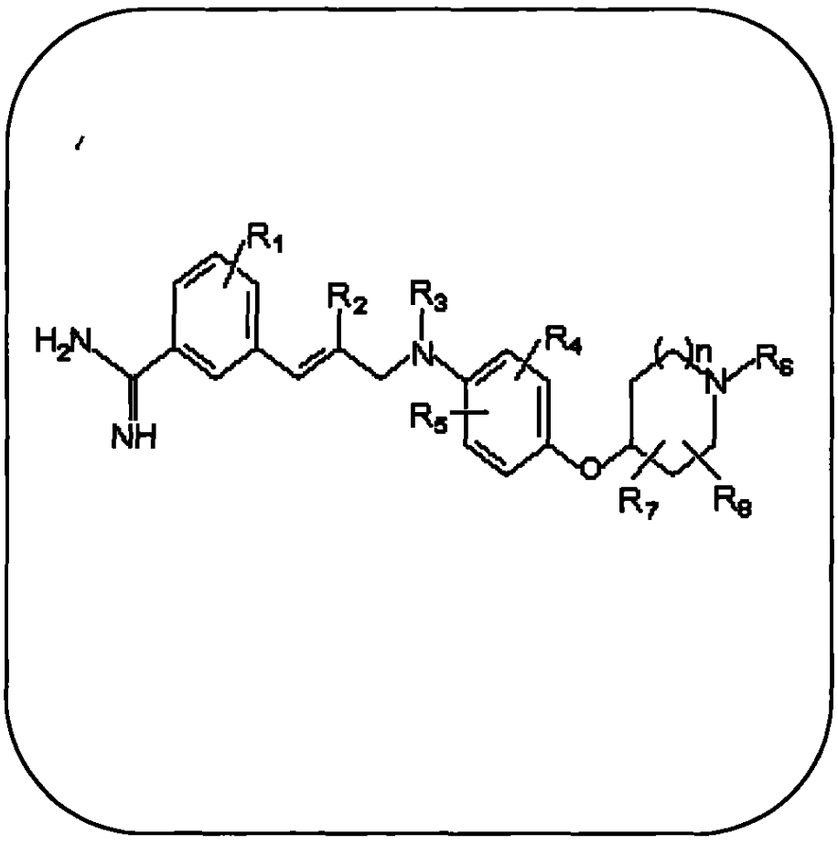
Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	JP	5 de Abril de 2001	2001-107615

9 Comprobante de pago No.: 03-76.044 Fecha: Octubre 20 de 2003

10 **Anexos:**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 400.000.oo.
- [ ] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] Otros

11 **FIGURA CARACTERISTICA:**



Solicito la concesión de la patente,

N MBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
SANKYO COMPANY, LIMITED

of/domiciliado (s) en 5-1, 3-chome,
Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan, hereby ratify the applns. Nos.01084567; 01084568; 01084570; 01084571; 01084572; 01084574; filed by Emilio Ferrero on Oct. 3/01

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights(s); b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
4th day of October, 2001

In/en Tokyo, Japan

X: Tetsuo Takato

Signature — Firma

Tetsuo Takato
Representative Director and President

© CAVELIER ABOGADOS

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is autorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

COMO NOTARIO SUPLENTE (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 OCT 2003

PABLO [illegible] BARRAZAS
NOTARIO (E)

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

Registration No. 1021 of 2001

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Tetsuo TAKATO who is Representative Director and President of SANKYO COMPANY, LIMITED, a corporation duly organized and existing under the Laws of Japan, located at 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo, Japan and who is authorized to sign the attached document, has acknowledged himself that signature on the foregoing document is his own.

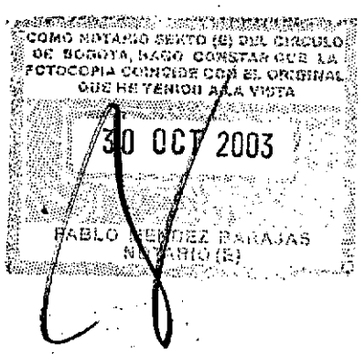
Dated on this 4th day of October, 2001.

Motoharu Furukawa

Notary: MOTOHARU FURUKAWA

Tokyo Legal Affairs Bureau
NOTARY OFFICE
5-2-1 Kojimachi, Chiyoda-ku
Tokyo, Japan

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 OCT 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)


COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 OCT 2003
PABLO PEREZ BARAJAS
NOTARIO (E)

平成13年登簿第 1021号

認　　証

嘱託人　三共株式会社（本店　東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号）

代表取締役　高藤鉄雄は、日本国法に基づいて設立された同会社を代表し

その権限に基づき添付証書に署名した旨、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成 13 年 10月 4 日、本公証人役場において

東京都千代田区麹町5丁目2番地1

東京法務局所属

公証人　古川元晴

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成 13 年 10月 4 日

東京法務局長　寶金敏明

CERTIFICATE

This is to certify that the signature affixed above has been provided by Notary, duly authorized by the Tokyo Legal Affairs Bureau and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date　4th October, 2001

Toshiaki HOUKIN

Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

COMO NOTARIO LEGO (S) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TRAIGO A LA VISTA
30 OCT 2003
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO(S)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

   This public document

2. has been signed by Toshiaki HOUKIN

3. acting in the capacity of Director of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at Tokyo

6. 4th October, 2001

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 01 – Nº 021563

9. Seal/stamp:

10. Signature:

T. Mochizuki

Takeshi MOCHIZUKI

For the Minister for Foreign Affairs

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN 外務省

30 OCT 2003

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

7

THE TOKYO CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKYO 100-0005, JAPAN PHONE: 81-3-3283-7610 FAX: 81-3-3201-6265

October 4, 2001

PHOTO COPY

To whom it may concern :

Certificate

We hereby certify that the undermentioned company was established in accordance with Japanese Commercial Law.

Name of the company : SANKYO COMPANY, LIMITED

Registered address : 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo

Date of establishment : March 1, 1913

The Tokyo Chamber of Commerce and Industry

Hiroyuki Amaya
Assistant Manager

30 OCT 2003

8

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 12.10/01 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de escrito en inglés y español por medio del cual SANKYO COMPANY, LIMITED domiciliado en el 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón por ***el presente ratifica las solicitudes de registro de marca Nos. 01084567; 10184568; 01084570; 01084571; 01084572; 01084574; presentadas por el Dr. Emilio Ferrero el 03 de octubre de 2001.***

Y adicionalmente otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores GERMÁN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555.

Dado y firmado hoy _____

4 de octubre de 2001

En *Tokio, Japón*

CONSUL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HA SIDO A LA VISTA
30 OCT 2003
PABLO PEREZ BARAJAS
Firma(s)

Director Financiero

Firma Tetsuo Takato
Director y Presidente Representativo

(Anexo)

Registro No. 1021 de 2001

CERTIFICADO NOTARIAL

El presente es para certificar que Tetsuo TAKATO, quien es Director y Presidente Representativo de SANKYO COMPANY, LIMITED, una corporación debidamente constituida y existente de

acuerd a las Leyes de Japón, ubicada en el 5-1, 3-chome, Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokio, Japón y quien está autorizado a firmar el adjunto documento, ha reconocido él mismo que la firma en el anterior documento es la suya.

Fechado hoy 4 de octubre de 2001.

Firma ilegible

Notario: **MOTOHARU FURUKAWA**

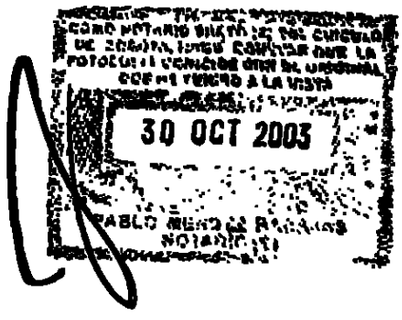
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
OFICINA NOTARIAL
5-2-1, Kojimachi, Chiyoda-ku,
Tokio, Japón

Sellos rojos cuadrados en la parte superior así como al lado de la firma anterior.

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE TOKIO

3-2-2 MARUNOUCHI, CHIYODA-KU, TOKIO 100-0005, JAPÓN TEL:81-3-3283-7610 FAX:81-3-3201-6265

Octubre 4 de 2001



A quien pueda interesar:

Certificado

Por el presente certificamos que la compañía mencionada a continuación fue constituida de acuerdo a la Ley Comercial Japonesa.

Nombre de la compañía: SANKYO COMPANY, LIMITED

10

Domicilio: 5-1, Nihonbashi-honcho 3-chome, Chuo-kú, Tokio

Fecha de Constitución: 1 de Marzo de 1913

La Cámara de Comercio e Industria de Tokio

Firma Ilegible

Hiroyuki Amaya

Subdirector

Sello: LA CÁMARA DE COMERCIO DE TOKIO

B064302

Aparece un anexo en japonés con el número 1021 en la parte superior y con varios sellos cuadrados en tinta roja en todo el documento. En la parte inferior aparece texto en inglés:

CERTIFICADO

El presente es para certificar que la firma colocada anteriormente ha sido otorgada por un Notario debidamente autorizado por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio y que el Sello Oficial que aparece en el mismo es auténtico.



Fecha: 4 de octubre de 2001

Toshiaki HOUKIN

Director de la Oficina de Asuntos Legales

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octubre 1961)

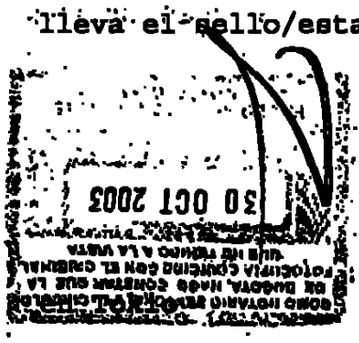
1. País: **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por Toshiaki HOUKIN

3. actuando en capacidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de



CERTIFICADO

5. 6. El 4 de octubre de 2001

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 01- No. 021563

9. Sello/estampilla 10. Firma:



Firma

Takeshi MOCHIZUKI

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se dejó copia en esta oficina para su confrontación.

/COLO 01579-701-005-3 /DVZ/ID-2743/WPCL002G/

Diego F. Vargas

DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES – INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 12 OCT. 2001

NOTARIA SEXTA

PABLO MENDEZ BARAJAS

Notario Sexto Encargado

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 OCT 12 P 12:13

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

179830

YA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

30 OCT 2003

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

12

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: SANKYO COMPANY, LIMITED

Poder conferido el: 04-10-2001

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929 con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 86 del código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

COPIA NOTARIO 17 DEL CIRCULO DE BOGOTA PAGO CORRESPONDE LA FOTOCOPIA CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
30 OCT 2003
PABLO MENDEZ DARAJAS
NOTARIO (E)

Señora Jefe,

GERMÁN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. Nº 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 05 JUN 2002
Ante mi JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Comparecieron:
quien (es) exhibió (eron) la(s) C.C.
y declaró (aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

REPUBLICA DE COLOMBIA
BOGOTA D.C.

LA SUSCRITA NOTARIA SEXTA (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, DICE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 OCT 2003
NOTARIA

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2002年10月17日 (17.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/081448 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K 31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P 7/02, 9/00, 43/00, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03355

(22) 国際出願日: 2002年4月3日 (03.04.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-107615 2001年4月5日 (05.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都 中央区 日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤本 光一 (FUJIMOTO,Koichi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 田中 直樹 (TANAKA,Naoki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 島田 郁子 (SHIMADA,Ikuko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 浅井 史敏 (ASAI,Fumitoshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外 (OHNO,Akio et al.); 〒140-8710 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

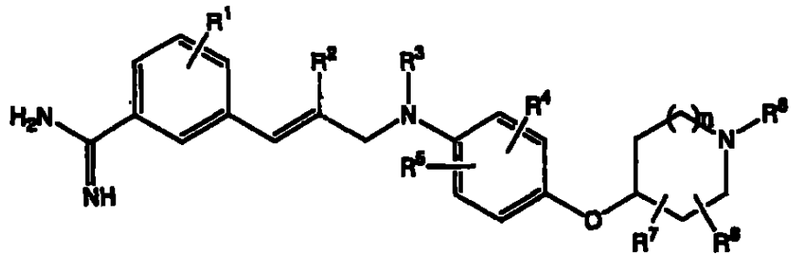
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア 特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンズアミジン誘導体



(1)

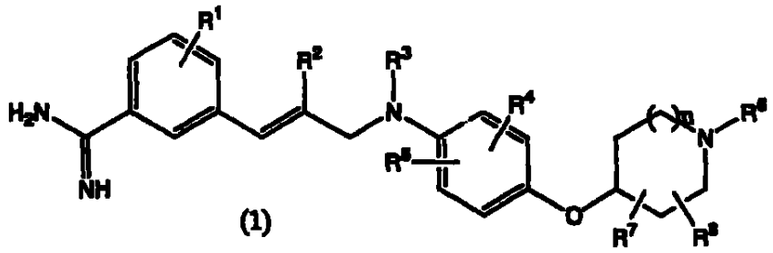
(57) Abstract: A benzamidine derivative having the general formula: (1) wherein R^1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group, R^2 represents a hydrogen atom or a halogen atom, R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group optionally substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group optionally substituted, an alkylsulfonyl group optionally substituted, or the like, R^4 and R^5 each represent a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl or carbamoyl group optionally substituted, or the like, R^6 represents a heteroring or the like, R^7 and R^8 each represent a hydrogen atom, an alkyl group, or the like, and n represents 0, 1 or 2; or a salt thereof being pharmacologically acceptable. The benzamidine derivative and the salt have excellent inhibition action for activated blood coagulation factor X, and are useful as a medicine for therapy or prevention of a disease of blood coagulation.

(続葉)

WO 02/081448 A1

(57) 要約:

一般式



(1)

[式中、R^1は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又は水酸基を示し、R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、R^3は、水素原子、置換可アルキル基、アラルキル基、置換可アルキルカルボニル基又は置換可アルキルスルホニル基等を示し、R^4及びR^5は、水素原子、ハロゲン原子、置換可アルキル基又はカルバモイル基等を示し、R^6は、ヘテロ環等を示し、R^7及びR^8は、水素原子、アルキル基等を示し、nは、0、1又は2を示す。]を有するベンズアミジン誘導体又はその薬理上許容される塩は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、血栓凝固性疾患の治療薬又は予防薬として有用である。

明 細 書

ベンズアミジン誘導体

［技術分野］

本発明は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらを含有する血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法、或いはそれらの製法に関する。

［背景技術］

近年、人口の高齢化により、加齢に伴う循環器疾患の増加が目立っている。その中でも、脳梗塞、心筋梗塞、末梢循環障害などの血栓性疾患は、直接死因に結び付くばかりでなく、患者の予後の悪さ、生活に対する制限など個人的、社会的負担を多く強いることになる。これら血栓症に対する治療法として、抗凝固療法は今後ますます重要性が増すと考えられる。

血液の凝固は、何らかの刺激に起因して活性化される酵素反応の多段階増幅過程を経て、最終的に活性化されたトロンビンが、可溶性血漿蛋白であるフィブリノーゲンを限定分解し、フィブリンを生成することにより生じる。フィブリンは不溶性蛋白で凝塊を形成する。この過程は血液凝固カスケードとして知られ、内因系および外因系の２つの経路が有り、それぞれの経路は、血液凝固第Ｘ因子を活性化して合流する。以上のように、生成した活性化血液凝固第Ｘ因子は、血液凝固カスケードの重要な位置を占める酵素で、最終的には、２価カルシウムイオン、リン脂質及び活性化血液凝固第Ｖ因子等と複合体をつくり、プロトロンビンをトロンビンに効率良く転換し、血液凝固反応を促進させる［例えば、プリンシプルズ・オブ・バイオケミストリー：マーマリアン・バイオケミストリー，第７版（１９８３年）[E. L. Smith, A. White et al 'Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition' McGraw-Hill, Inc. (1983)]

等]。

現在、抗凝固薬としてはワルファリンや抗トロンビン剤が知られ、使用されている。しかし、ワルファリンは経口の抗血栓薬として汎用されてはいるが、ビタミンK拮抗物質であり、食事や、併用薬剤との相互作用がしばしば見られるなど抗凝固能のコントロールが難しいことが知られている［例えば、クリニカル・ファーマコカイネティックス，第３０巻，第４１６頁（１９９６年）[Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996)] 等]。また、現在の抗トロンビン剤は、薬効に伴う副作用の出血傾向が観察されることから、新たな抗凝固薬の開発が望まれている。活性化血液凝固第Ｘ因子はトロンビンの生成に直接関与し、その阻害剤は抗凝固作用を示すことが知られており、新規の抗凝固剤として可能性が示唆されている［例えば、ドラッグズ，第４９巻，第８５６頁（１９９５年）[Drugs, 49, 856 (1995)]等]。

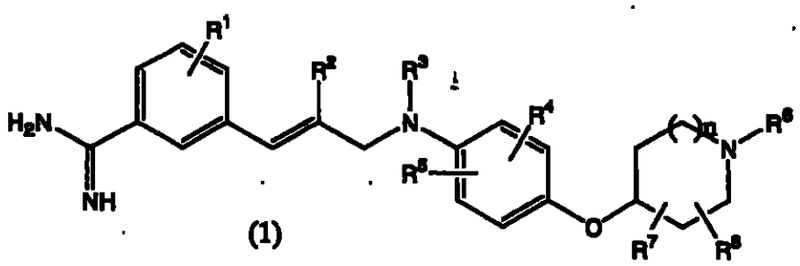
ところで、競合拮抗型の活性化血液凝固第Ｘ因子阻害剤として、特開平 5-208946 号 (EP 540051)、WO 96/16940 (EP 798295)又は WO 00/47553 には、芳香族アミジン誘導体又はアミジノナフチル誘導体が記載されている。また、WO 98/31661 (EP 976722)には、例えば、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸　２トリフルオロ酢酸塩等のベンズアミジン誘導体が記載されている。

［発明の開示］

本発明者等は、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有する化合物の開発を目指し、種々のベンズアミジン誘導体の薬理活性について、長年に亘り、鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有し、トリプシン阻害作用を示さないため、それに起因する副作用が無く、血液凝固性疾患の予防薬又は治療薬（特に治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有するベンズアミジン誘導体若しくはその薬理上許容される塩又はそのプロドラッグ、それらの製法、それらの合成に有用な中間体、それらを含有する血液凝固性疾患の予防又は治療のための組成物、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するためのそれらの使用、それらの薬理的な有効量を温血動物に投与する血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法を提供する。

本発明の化合物は、一般式（1）



(1)

で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグである。

上記式中、

R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^3は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基、炭素数１乃至６個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数３乃至１３個のジアルキ

ルカルバモイル基を示し、

R^6は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基、炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基又は炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7及びR^8は、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基を示し、

あるいは、R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基を示し、

ｎは、０、１又は２を示す。

R^1、R^2、R^4及びR^5の「ハロゲン原子」としては、例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、弗素原子等が挙げられ、R^1については、好適には、臭素原子、塩素原子又は弗素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R^2については、好適には、臭素原子、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、弗素原子であり、R^4及びR^5については、弗素原子、塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には、弗素原子又は塩素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及びR^8の「炭素数１乃至６個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、２－メチルブチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、４－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、１－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２－エチルブチル基等が挙げられ、R^1については、好適には、メチル基であり、

R^3については、好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、特に好適には、イソプロピル基であり、R^4及びR^5については、好適には、メチル基であり、R^6については、好適には、メチル、エチル、イソプロピル又はブチル基、特に好適には、メチル、エチル又はイソプロピル基であり、R^7については、好適には、メチル基であり、R^8については、好適には、メチル基である。

R^3の「炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至３個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基」としては、２－ヒドロキシエチル基である。

R^3の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、１乃至３個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R^3の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」でげたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基であり、更に好適には、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、特に好適には、エトキシカルボニルメチル基である。

R^3の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、メチル基であり、

好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基」としては、カルボキシメタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、エチル基であり、好適な「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」としては、エタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」のアルキル部分（アルコキシ部分のアルキル部分も含む）は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基」としては、エトキシカルボニルメタンスルホニル基である。

R^3の「炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、炭素数１のものであり、好適な「炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基」としては、カルボキシアセチル基である。

R^4及びR^5の「炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基」としては、トリフルオロメチル基である。

R^4及びR^5の「炭素数１乃至６個のアルコキシ基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル

部分は、炭素数１乃至４個のものであり、さらに好適には、炭素数１個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のアルコキシ基」としては、メトキシ基である。

R^4及びR^5の「炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基」としては、エトキシカルボニル基である。

R^4及びR^5の「炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基」としては、Ｎ－メチルカルバモイル基である。

R^4及びR^5の「炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基」としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル基である。

R^6の「炭素数３乃至８個の環状アルキル基」としては、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、シクロオクチル基等が挙げられ、好適には、シクロペンチル基である。

R^6の「炭素数７乃至１６個のアラルキル基」としては、例えば、ベンジル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、フェネチル基等が挙げられ、好適には、ベンジル又はフェネチル基である。

R^6の「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、

アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、ヘテロ環部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を１乃至３個含む５乃至７員複素環基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、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、１，２，３－オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基を挙げることができ、好適には、窒素原子を少なくとも１個含み、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよい５乃至７員複素環基を示し、例えば、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、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、１，２，３－オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基及びモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の基（例えば、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル）を挙げられ、また、上記「５乃至７員複素環基」は、他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基等が挙げられ、好適には、ピリジル基であり、好適な「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」としては、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル又は４－ピリジルメチル基又は２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基である。

R^5の「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基」としては、カルボキシメチル基である。

R^6の「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基」としては、メトキシカルボニルメチル基である。

R^6の「炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基」としては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基等が挙げられ、好適には、アセチル基である。

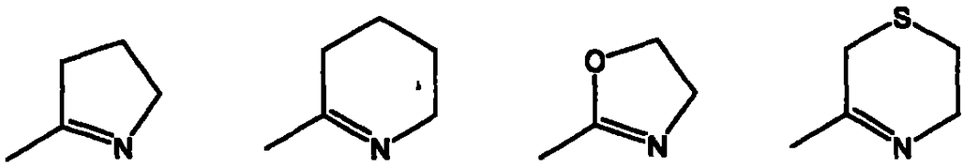
R^6の「炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基」としては、例えば、ベンゾイル、１－ナフチルカルボニル、２－ナフチルカルボニル基等が挙げられ、好適には、ベンゾイル基である。

R^6の「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」のアルキル部分は、上記「炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数１乃至２個のものであり、好適な「炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基」としては、メタンスルホニル基である。

R^6の「炭素数６乃至１０個のアリール基」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、フェナンスリル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

R^6の「ヘテロ環」としては、前述の「ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、下記式のもの、すなわち、

4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル（A）、2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル（B）、4，5－ジヒドロオキサゾール－2－イル（C）、5，6－ジヒドロ－2H－［1，4］チアジン－3－イル（D）又は4－ピリジル基である。



(A) (B) (C) (D)

R^5の「炭素数3乃至7個の1－イミノアルキル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数3個のものであり、好適な「炭素数3乃至7個の1－イミノアルキル基」としては、1－イミノプロピル基である。

R^6の「炭素数2乃至7個のN－アルキルホルムイミドイル基」のアルキル部分は、上記「炭素数1乃至6個のアルキル基」で挙げたものと同様のものが挙げられ、好適には、アルキル部分は、炭素数1乃至2個のものであり、好適な「炭素数2乃至7個のN－アルキルホルムイミドイル基」としては、N－エチルホルムイミドイル基である。

R^6の「炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基」としては、例えば、イミノフェニルメチル、イミノナフチルメチル基等が挙げられ、好適には、イミノフェニルメチル基である。

R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、形成される「炭素数2乃至5個のアルキレン基」としては、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン基等であり、好適には、エチレン又はトリメチレン基である。

nは、好適には、1である。

本発明の化合物のうち、好適な化合物としては、以下のものを挙げることができる。

（1） R^1が、水素原子又は水酸基である化合物、

（2） R^2が、水素原子である化合物、

（3） R^3が、炭素数3乃至13個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数2乃至7個のカルボキシアルキルスルホニル基である化合物、

（4） R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である化合物、

（5） R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である化合物、

（6） R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である化合物、

（7） R^6が、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数3乃至8個の環状アルキル基、炭素数7乃至16個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数6乃至10個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数3乃至7個の1－イミノアルキル基、炭素数7乃至11個のイミノアリールメチル基又は炭素数2乃至7個のN－アルキルホルムイミドイル基である化合物、

（8） R^6が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、2－ピリジルメチル、3－ピリジルメチル、4－ピリジルメチル、2－

（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基、フェニル基、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル又は４－ピリジル基、ホルムイミドイル基、１－イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はＮ－エチルホルムイミドイル基である化合物、

（９）　R^7及びR^8が、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基である化合物、

（１０）　R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基である化合物、

（１１）　R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である化合物、

（１２）　ｎが、１である化合物、を挙げることができ、これらの組み合わせ、例えば、（１）、（２）、（３）、（５）、（７）、（９）及び（１２）の組み合わせ、（１）、（２）、（４）、（６）、（８）、（９）及び（１２）の組み合わせ等も、また、好適である。

「その薬理上許容される塩」とは、本発明の化合物（１）は、塩にすることができるので、その塩をいい、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－フェネチルアミン塩、ピペ

ラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、葡酸塩、マレイン酸、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

又、本発明の化合物（１）は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

更に、本発明の化合物（１）は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があるが、そのような塩も本発明に包含される。

「そのプロドラッグ」とは、本発明の化合物（１）は、水酸基、アミノ基、アミジノ基又はカルボキシル基を有する場合があり、その場合に、それらの基が生体内で化学的又は生物化学的に切断される基で保護されたものをいい、プロドラッグを形成する基としては、水酸基、アミノ基又はアミジノ基の場合には、化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」、及び、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し　る保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、３－メチルノナノイル、８－メチルノナノイル、３－エチルオクタノイル、３，７－ジメチルオクタノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、１－メチルペンタデカノイル、１４－メチルペンタデカノイル、１３，１３－ジメチル

テトラデカノイル、ヘプタデカノイル、１５－メチルヘキサデカノイル、オクタデカノイル、１－メチルヘプタデカノイル、ノナデカノイル、アイコサノイル及びヘナイコサノイルのようなアルキルカルボニル基、スクシノイル、グルタロイル、アジポイルのようなカルボキシ化アルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「脂肪族アシル基」；ベンゾイル、α－ナフトイル、β－ナフトイルのようなアリールカルボニル基、２－ブロモベンゾイル、４－クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、２，４，６－トリメチルベンゾイル、４－トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、４－アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、２－カルボキシベンゾイル、３－カルボキシベンゾイル、４－カルボキシベンゾイルのようなカルボキシ化アリールカルボニル基、４－ニトロベンゾイル、２－ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、２－（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、４－フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「芳香族アシル基」；テトラヒドロピラン－２－イル、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル、テトラヒドロチオピラン－２－イル、４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロチオフラン－２－イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ－ｔ－ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような１乃至２個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等の「シリル基」；メトキシメチル、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、ｔ－ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、２－メトキシエトキ

シメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシメチル基、2，2，2－トリクロロエトキシメチル、ビス（2－クロロエトキシ）メチルのようなハロゲノ低級アルコキシメチル等の「アルコキシメチル基」；1－エトキシエチル、1－（イソプロポキシ）エチルのような低級アルコキシ化エチル基、2，2，2－トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」；ベンジル、α－ナフチルメチル、β－ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、α－ナフチルジフェニルメチル、9－アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4－メチルベンジル、2，4，6－トリメチルベンジル、3，4，5－トリメチルベンジル、4－メトキシベンジル、4－メトキシフェニルジフェニルメチル、2－ニトロベンジル、4－ニトロベンジル、4－クロロベンジル、4－ブロモベンジル、4－シアノベンジル、メチル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、t－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル、2－トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」；フェノキシカルボニル、4－メトキシフェノキシカルボニル、3，4－ジメトキシフェノキシカルボニル、2－ニトロフェノキシカルボニル、4－ニトロフェノキシカルボニル、4－フルオロフェノキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アリールオキシカルボニル基」；ベンジルオキシカルボニル、4－メトキシベンジルオキシカルボニル、3，4－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2－ニトロベンジルオキシカルボニル、4－ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、

一方、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、例えば、エチルカルボニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ジメチルアミノア

セチルキシメチル、１－アセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；１－（メトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、１－（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、１－（ｔ－ブトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチルのような１－（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；フタリジル基；４－メチル－オキソジオキソレニルメチル、４－フェニル－オキソジオキソレニルメチル、オキソジオキソレニルメチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」；上記「脂肪族アシル基」；上記「芳香族アシル基」；「コハク酸のハーフエステル塩残基」；「燐酸エステル塩残基」；「アミノ酸等のエステル形成残基」；カルバモイル基；１乃至２個の低級アルキル基で置換されたカルバモイル基；及び、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニルのような「カルボニルオキシアルキルオキシカルボニル基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、アセチル基であり、

アミノ基又はアミジノ基の場合には、特に限定はなく用いることができるが、好適には、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の脂肪族アシル基；ベンゾイル、α－ナフトイル、β－ナフトイルのようなアリールカルボニル基、２－ブロモベンゾイル、４－クロロベンゾイルのようなハロゲノアリールカルボニル基、２，４，６－トリメチルベンゾイル、４－トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、４－アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、４－ニトロベンゾイル、２－ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、２－（メトキシカルボニル）ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル

基、４－フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の芳香族アシル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔ－ブトキシカルボニル、イソプトキシカルボニルのような低級アルコキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、２－トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキルシリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボニル基又はフェノキシカルボニル、４－メトキシフェノキシカルボニル、３，４－ジメトキシフェノキシカルボニル、２－ニトロフェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、４－フルオロフェノキシカルボニルのような、１乃至２個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基を挙げることができ、好適には、エトキシカルボニル基、１－（プロピオニルオキシ）エトキシカルボニル基、４－メトキシフェノキシカルボニル基又は４－フルオロフェノキシカルボニル基であり、

カルボキシル基の場合には、「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」及び、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る「反応における保護基」を示し、

斯かる「反応における保護基」としては、好適には、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、ｓ－ブチル、tert－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、２－メチルブチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、４－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、１－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、２－エチルブチルのような「低級アルキル基」；エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－メチル－２－プロペニル、１－メチル－１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、２－エチル－２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、１－メチル－２－ブテニル、１－メチル－１－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－エチル－２－ブテニル、３－ブテニル、１－メチル－３－ブテニル、２－メチル－３－ブテニル、１－エチル－３－ブテニル、１－ペンテニル、

2－ペンテニル、1－メチル－2－ペンテニル、2－メチル－2－ペンテニル、3－ペンテニル、1－メチル－3－ペンテニル、2－メチル－3－ペンテニル、4－ペンテニル、1－メチル－4－ペンテニル、2－メチル－4－ペンテニル、1－ヘキセニル、2－ヘキセニル、3－ヘキセニル、4－ヘキセニル、5－ヘキセニルのような「アルケニル基」；エチニル、2－プロピニル、1－メチル－2－プロピニル、2－メチル－2－プロピニル、2－エチル－2－プロピニル、2－ブチニル、1－メチル－2－ブチニル、2－メチル－2－ブチニル、1－エチル－2－ブチニル、3－ブチニル、1－メチル－3－ブチニル、2－メチル－3－ブチニル、1－エチル－3－ブチニル、2－ペンチニル、1－メチル－2－ペンチニル、2－メチル－2－ペンチニル、3－ペンチニル、1－メチル－3－ペンチニル、2－メチル－3－ペンチニル、4－ペンチニル、1－メチル－4－ペンチニル、2－メチル－4－ペンチニル、2－ヘキシニル、3－ヘキシニル、4－ヘキシニル、5－ヘキシニルのような「アルキニル基」；トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2，2，2－トリフルオロエチル、2，2，2－トリクロロエチル、2－ブロモエチル、2－クロロエチル、2－フルオロエチル、2－ヨードエチル、3－クロロプロピル、4－フルオロブチル、6－ヨードヘキシル、2，2－ジブロモエチルのような「ハロゲノ低級アルキル基」；2－ヒドロキシエチル、2，3－ジヒドロキシプロピル、3－ヒドロキシプロピル、3，4－ジヒドロキシブチル、4－ヒドロキシブチルのようなヒドロキシ「低級アルキル基」；アセチルメチルのような「脂肪族アシル」－「低級アルキル基」；ベンジル、フェネチル、3－フェニルプロピル、α－ナフチルメチル、β－ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、6－フェニルヘキシル、α－ナフチルジフェニルメチル、9－アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された「低級アルキル基」、4－メチルベンジル、2，4，6－トリメチルベンジル、3，4，5－トリメチルベンジル、4－メトキシベンジル、4－メトキシフェニルジフェニルメチル、2－ニトロベンジル、4－ニトロベンジル、4－クロロベンジル、4－ブロモベンジル、4－シアノベンジル、4－シアノベンジルジフェニルメチル、ビス（2－ニトロフェニル）メチル、ピペロニル、4－メトキシカルボニルベンジルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アルコキシカルボ

ニル基でアリール環が置換された１乃至３個のアリール基で置換された低級アルキル基等の「アラルキル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、tertーブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジtertーブチルシリル、トリイソプロピルシリル、メチルジフェニルシリル、イソプロピルジフェニルシリル、ブチルジフェニルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような「シリル基」を挙げることができ、

「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」は、人体内で加水分解等されて、フリーの酸又はその塩を生成するエステルをいい、

このような「生体内で加水分解のような生物学的方法により開裂し得る保護基」としては、具体的には、メトキシメチル、１－エトキシエチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－（イソプロポキシ）エチル、２－メトキシエチル、２－エトキシエチル、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル、エトキシメチル、ｎ－プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ｎ－ブトキシメチル、tertーブトキシメチルのような低級アルコキシ低級アルキル基、２－メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低級アルコキシ低級アルキル基、フェノキシメチルのような「アリール」オキシ「低級アルキル基」、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチルのようなハロゲン化低級アルコキシ低級アルキル基等の「アルコキシ低級アルキル基」：メトキシカルボニルメチルのような「低級アルコキシ」カルボニル「低級アルキル基」；シアノメチル、２－シアノエチルのようなシアノ「低級アルキル基」；メチルチオメチル、エチルチオメチルのような「低級アルキル」チオメチル基；フェニルチオメチル、ナフチルチオメチルのような「アリール」チオメチル基；２－メタンスルホニルエチル、２－トリフルオロメタンスルホニルエチルのようなハロゲンで置換されてもよい「低級アルキル」スルホニル「低級アルキル基」；２－ベンゼンスルホニルエチル、２－トルエンスルホニルエチルのような「アリール」スルホニル「低級アルキル基」；ホルミルオキシメチル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、バレリルオキシメチル、イソバレリルオキシメチル、ヘキサノイルオキシメチル、１－ホルミルオキシエチル、１－アセトキシエチル、１－プロピオニルオキシエチル、１－ブチリルオキシエチル、１－ピバロイルオキシエチル、１－

バレリルオキシエチル、１－イソバレリルオキシエチル、１－ヘキサノイルオキシエチル、２－ホルミルオキシエチル、２－アセトキシエチル、２－プロピオニルオキシエチル、２－ブチリルオキシエチル、２－ピバロイルオキシエチル、２－バレリルオキシエチル、２－イソバレリルオキシエチル、２－ヘキサノイルオキシエチル、１－ホルミルオキシプロピル、１－アセトキシプロピル、１－プロピオニルオキシプロピル、１－ブチリルオキシプロピル、１－ピバロイルオキシプロピル、１－バレリルオキシプロピル、１－イソバレリルオキシプロピル、１－ヘキサノイルオキシプロピル、１－アセトキシブチル、１－プロピオニルオキシブチル、１－ブチリルオキシブチル、１－ピバロイルオキシブチル、１－アセトキシペンチル、１－プロピオニルオキシペンチル、１－ブチリルオキシペンチル、１－ピバロイルオキシペンチル、１－ピバロイルオキシヘキシルのような「脂肪族アシル」オキシ「低級アルキル基」、シクロペンタノイルオキシメチル、シクロヘキサノイルオキシメチル、１－シクロペンタノイルオキシエチル、１－シクロヘキサノイルオキシエチル、１－シクロペンタノイルオキシプロピル、１－シクロヘキサノイルオキシプロピル、１－シクロペンタノイルオキシブチル、１－シクロヘキサノイルオキシブチルのような「シクロアルキル」カルボニルオキシ「低級アルキル基」、ベンゾイルオキシメチルのような「芳香族アシル」オキシ「低級アルキル基」等のアシルオキシ「低級アルキル基」；メトキシカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシメチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、ペンチルオキシカルボニルオキシメチル、ヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ（シクロヘキシル）メチル、１－（メトキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）エチル、１－プロポキシカルボニルオキシエチル、１－（イソプロポキシカルボニルオキシ）エチル、１－ブトキシカルボニルオキシエチル、１－イソブトキシカルボニルオキシエチル、１－（tert－ブトキシカルボニルオキシ）エチル、１－ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、１－ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、１－シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、１－シクロペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、１

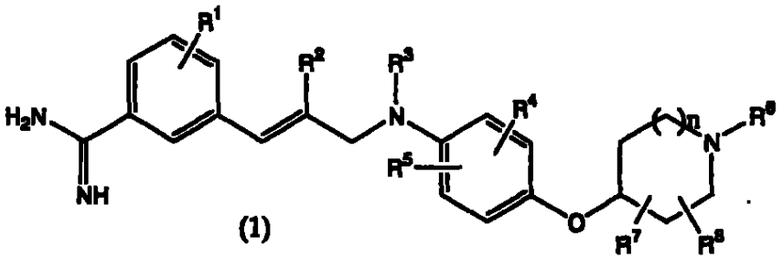
－シクロペンチルオキシカルボニルオキシプチル、１－シクロヘキシルオキシカルボニルオキシプチル、１－（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル、１－（エトキシカルボニルオキシ）プロピル、２－メトキシカルボニルオキシエチル、２－エトキシカルボニルオキシエチル、２－プロポキシカルボニルオキシエチル、２－イソプロポキシカルボニルオキシエチル、２－ブトキシカルボニルオキシエチル、２－イソブトキシカルボニルオキシエチル、２－ペンチルオキシカルボニルオキシエチル、２－ヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、１－メトキシカルボニルオキシプロピル、１－エトキシカルボニルオキシプロピル、１－プロポキシカルボニルオキシプロピル、１－イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、１－ブトキシカルボニルオキシプロピル、１－イソブトキシカルボニルオキシプロピル、１－ペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、１－ヘキシルオキシカルボニルオキシプロピル、１－メトキシカルボニルオキシプチル、１－エトキシカルボニルオキシプチル、１－プロポキシカルボニルオキシプチル、１－イソプロポキシカルボニルオキシプチル、１－ブトキシカルボニルオキシプチル、１－イソブトキシカルボニルオキシプチル、１－メトキシカルボニルオキシペンチル、１－エトキシカルボニルオキシペンチル、１－メトキシカルボニルオキシヘキシル、１－エトキシカルボニルオキシヘキシルのような（アルコキシカルボニルオキシ）アルキル基；（５－フェニル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、［５－（４－メチルフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－メトキシフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－フルオロフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、［５－（４－クロロフェニル）－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル］メチル、（２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－エチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－プロピル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－イソプロピル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチル、（５－ブチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルのようなオキソジオキソレニルメチル基等の「カルボニルオキシアルキル基」：

フタリジル、ジメチルフタリジル、ジメトキシフタリジルのような「フタリジル基」：

フェニル、インダニルのような「アリール基」：上記「アルキル基」：カルボキシメチルのような「カルボキシアルキル基」：及び、フェニルアラニンのような「アミノ酸のアミド形成残基」を挙げることができ、そのような誘導体か否かは、ラットやマウスのような実験動物に静脈注射により投与し、その後の動物の体液を調べ、元となる化合物又はその薬理学的に許容される塩を検出できることにより決定でき、好適には、エチル基である。

表１に、本発明の化合物を具体的に例示する。表１で使用される省略記号において、Et はエチル基を示し、-MS は、$-CH_2SO_2$基を示し、Ph は、フェニル基を示し、Pyr は、ピリジル基を示し、Pyrm は、ピリミジニル基を示し、cPn は、シクロペンチル基を示し、$-(CH_2)_3-$(5)は、R^6とR^7が一緒になってトリメチレン基を形成し、かつ、それらを含む環が５員環となることを示し、C_3H_4NOは、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル基を示し、C_4H_6Nは４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル基を示し、C_3H_4NSは、４，５－ジヒドロチアゾール－２－イル基を示し、C_5H_8Nは２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル基を示し、$C_6H_{10}N$は３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル基を示し、C_4H_6NSは５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル基を示し、C_5F_4Nは、２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル基を示し、$H(CH_3CH_2N)C$は、Ｎ－エチルホルムイミドイル基を示し、$-(CH_2)_2-$は、２位R^7と６位R^8が一緒になってエチレン基を形成することを示し、$C_9H_{14}N$は、３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン－９－イル基を示す。

【表１】



(1)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1

29	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
49	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1

58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1

87	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_5H_{10}N$	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
114	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1

116	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
120	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
136	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1

145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_5NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
172	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0

174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_2CH_2(NH)C	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0

203	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0

232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0

261	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	0
281	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
284	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0

290	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
292	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
294	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
308	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0

319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2

348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2

377	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2

406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2

435	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_9N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
449	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
455	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2

464	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
470	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
472	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2

493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1

522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_5N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_5H_{10}N$	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_5NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
535	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
542	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
543	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1

551	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
557	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{10}N$	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
566	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1

580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_4NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
590	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_2CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
600	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
601	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1

609	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
613	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
622	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
629	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
637	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1

638	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
644	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_5NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1

667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0

696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_5NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)CH$	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
707	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
710	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0

725	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
731	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
732	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0

754	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
774	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
778	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0

783	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
798	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
801	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
803	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0

812	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0

841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2

870	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
872	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
886	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
890	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
895	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2

899	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
919	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_9N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
926	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2

928	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
930	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
942	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
948	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
952	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2

957	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
966	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
974	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
977	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2

986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1

1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2

1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0

1073	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1

1102	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2

1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1151	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0

1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2

1189	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1190	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1191	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1192	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1193	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1194	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1195	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1196	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1197	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1198	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1199	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1200	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1201	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1202	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1203	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1204	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1205	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1206	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1207	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1208	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1209	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1210	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1211	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1212	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1213	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1214	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1215	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1216	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1217	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1

1218	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1219	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1220	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1221	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1222	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1223	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1224	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1225	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1226	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1227	H	F	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1228	H	F	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1229	H	F	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NO	H	H	0
1230	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1231	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1232	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1233	H	H	$EtSO_2$	$2-CH_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1234	H	H	$EtSO_2$	$2-CF_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1235	H	H	$EtSO_2$	$2-H_2NCO$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1236	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1237	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1238	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1239	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1240	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1241	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1242	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1243	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1244	H	F	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1245	H	F	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NO	H	H	1
1246	H	F	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NO	H	H	1

1247	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1248	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1249	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1250	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1251	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1252	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1253	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1254	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1255	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1256	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1257	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1258	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1259	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1260	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1261	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1262	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1263	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1264	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1265	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1266	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1267	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1268	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1269	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1270	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1271	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1272	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1273	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1274	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1275	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1276	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1277	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1278	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1279	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1280	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1281	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1282	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1283	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1284	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1285	H	F	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1286	H	F	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1287	H	F	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NS	H	H	0
1288	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1289	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1290	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1291	H	H	$EtSO_2$	$2-CH_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1292	H	H	$EtSO_2$	$2-CF_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1293	H	H	$EtSO_2$	$2-H_2NCO$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1294	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1295	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1296	H	H	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1297	H	H	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1298	H	H	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1299	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1300	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1301	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1302	H	F	$EtSO_2$	$3-CH_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1303	H	F	$EtSO_2$	$3-CF_3$	H	C_3H_4NS	H	H	1
1304	H	F	$EtSO_2$	$3-H_2NCO$	H	C_3H_4NS	H	H	1

1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1354	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1

1363	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1364	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1365	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1366	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1367	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1368	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1369	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1370	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1371	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1372	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1373	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1374	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1375	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1376	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1377	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1378	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1379	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1380	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1381	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1382	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1383	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1384	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1385	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1386	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1387	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1388	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1389	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1390	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1391	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0

1392	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1393	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1394	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1395	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0
1396	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_5N	H	H	1
1397	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_5N	H	H	1
1398	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1
1399	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1400	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1401	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	1
1402	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_5N	H	H	1
1403	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1
1404	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1405	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1406	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	1
1407	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_5N	H	H	0
1408	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_5N	H	H	0
1409	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1410	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1411	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1412	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0
1413	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_5N	H	H	0
1414	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1415	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1416	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1417	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0
1418	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_5N	H	H	1
1419	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_5N	H	H	1
1420	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1

1421	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1422	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1423	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1424	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1425	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1426	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1427	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1428	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1429	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1430	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1431	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1432	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1433	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1434	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1435	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1436	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1437	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1438	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1439	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1440	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1441	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1442	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1443	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1444	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1445	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1446	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1447	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1448	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1449	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1

1450	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_5N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_5N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_5N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_5N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_5N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_5N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_5N	H	H	1
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	1
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_5N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_5N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_5N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_5N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_5N	H	H	0

1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1483	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1

上記例示化合物のうち、好適な化合物としては、14（実施例27）、21（実施例41）、22（実施例47）、23（実施例49）、25（実施例53）、26（実施例55）、53（実施例65）、54（実施例67）、81（実施例59）、82（実施例61）、85（実施例45）、109（実施例77）、110（実施例79）、137（実施例71）、138（実施例73）、507（実施例6）、518（実施例28）、523（実施例38）、525（実施例42）、526（実施例48）、527（実施例50）、529（実施例54）、530（実施例56）、557（実施例66）、558（実施例68）、585（実施例60）、586（実施例62）、589（実施例46）、613（実施例78）、614（実施例80）、641（実施例72）、642（実施例74）、1027（実施例89）、1029（実施例94）、1081（実施例86）及び1099（実施例87）を挙げることができ、特に好適な化合物としては、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号１４、実施例２７）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－ホルムイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号２２、実施例４７）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（1－イミノプロピル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号２３、実施例４９）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号２５、実施例５３）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号５３、実施例６５）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号１０９、実施例７７）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５０７、実施例6）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５１８、実施例２８）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロ

ロー4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５２３、実施例３８）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（インドリジン－7－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩（例示化合物番号５２５、実施例４２）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－ホルムイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５２６、実施例４８）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（1－イミノプロピル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５２７、実施例５０）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５２９、実施例５４）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５５７、実施例６６）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５８５、実施例６０）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５８９、実施例４６）、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物　号

６１３、実施例７８)、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６４１、実施例７２)、

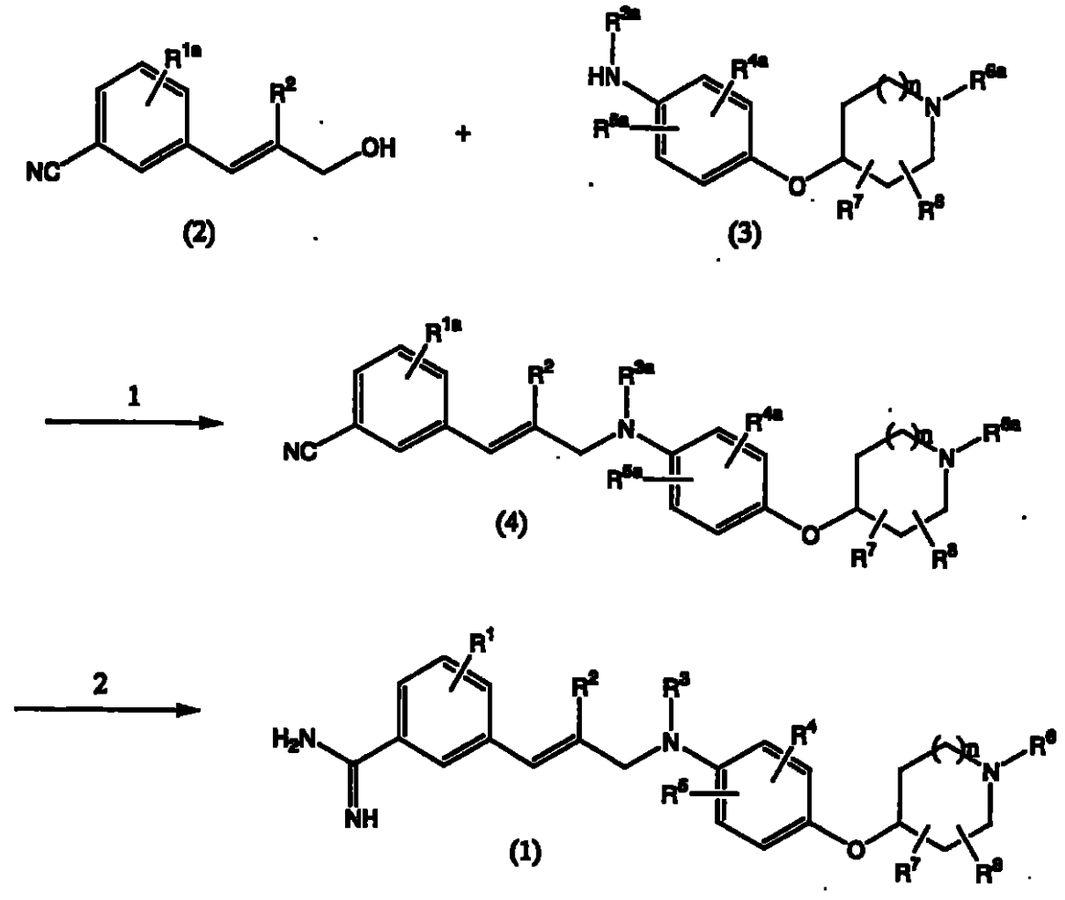
Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２７、実施例８９)、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２９、実施例９４）及び

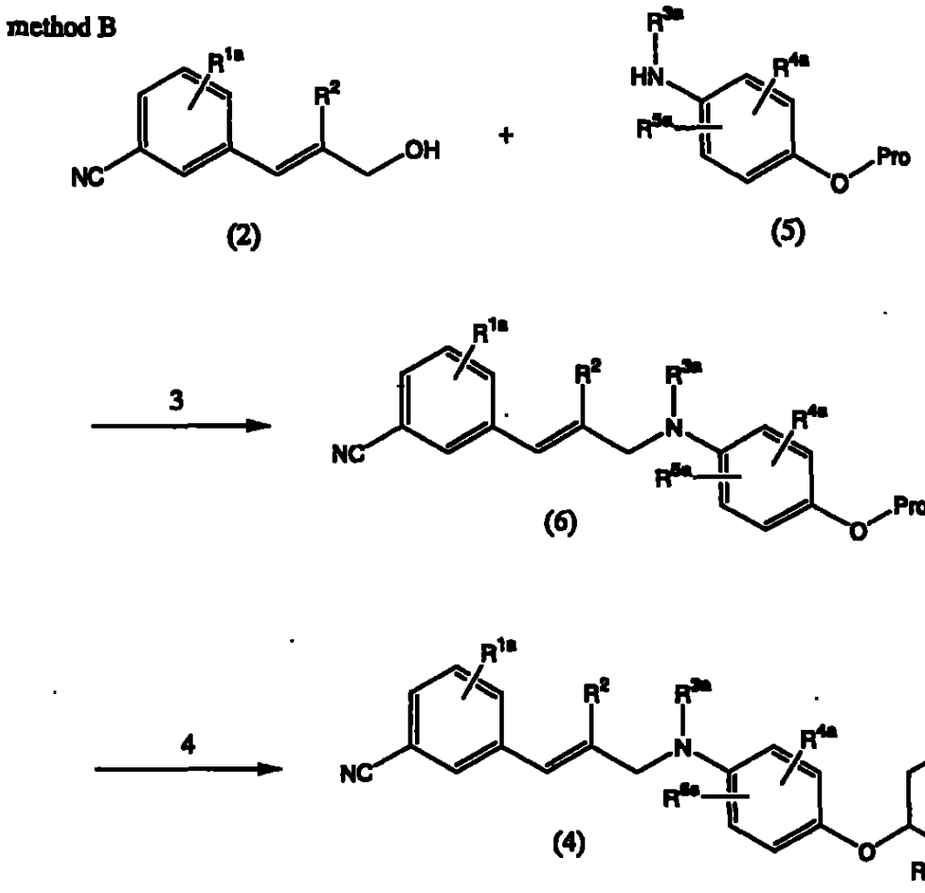
Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０９９、実施例８７）を挙げることができる。

本発明の化合物（１）は、例えば、以下のような方法で製造することができる。

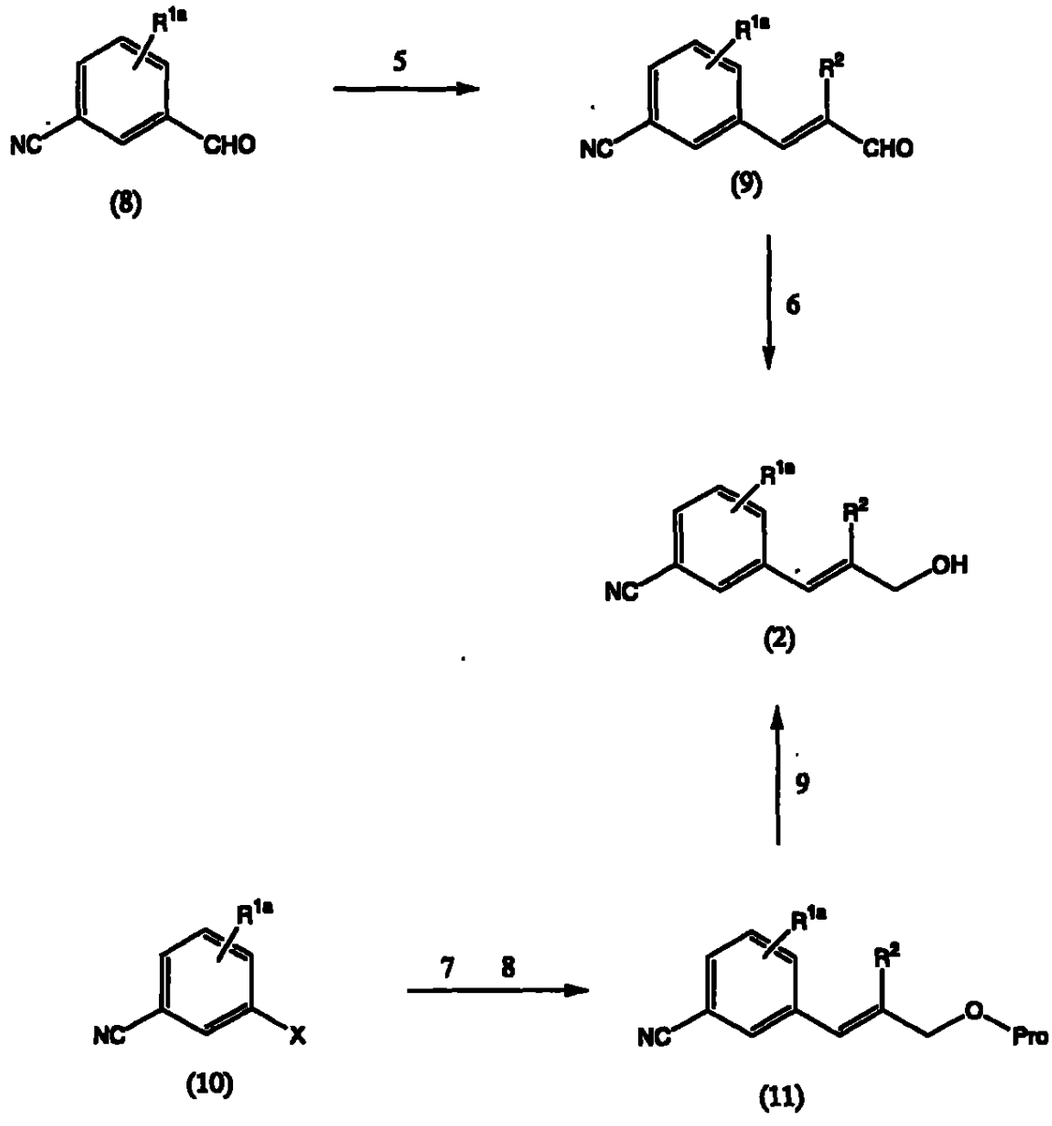
method A



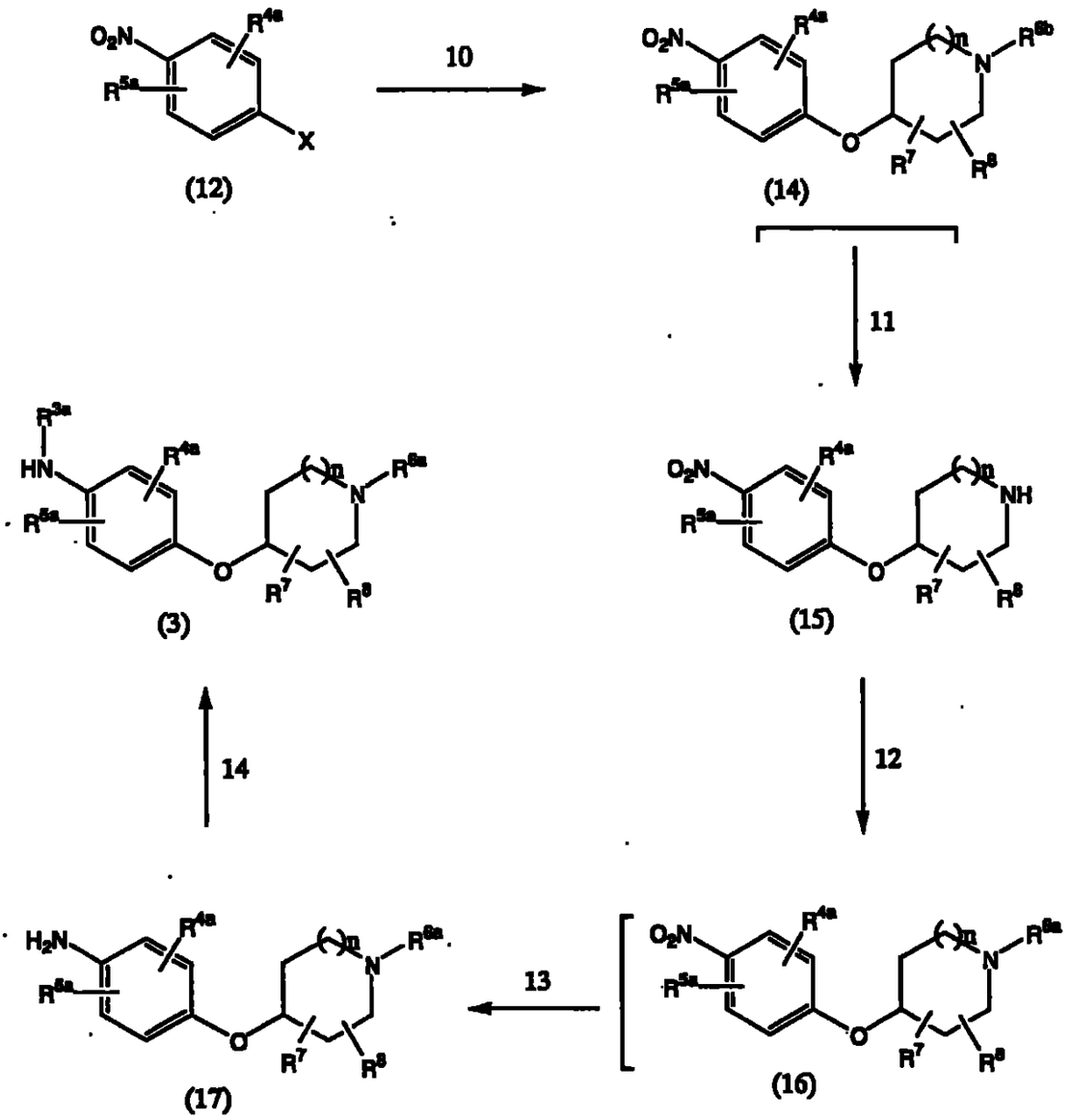
method B



method C


R1a
NC
CHO
(8)
5
R1a
R2
NC
CHO
(9)
6
R1a
R2
NC
OH
(2)
9
R1a
NC
X
(10)
7 8
R1a
R2
NC
O
Pro
(11)

method D



上記工程表中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及びnは、前述と同意義を示し、R^{1a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}及びR^{6a}は、それぞれ、R^1又はR^1上の置換基が保護されたR^1、R^3又はR^3上の置換基が保護されたR^3、R^4又はR^4上の置換基が保護されたR^4、R^5又はR^5上の置換基が保護されたR^5、並びに、R^6又はR^6上の置換基が保護されたR^6を示し、R^{6b}は、R^{6a}又はアミノ基の保護基を示し、Proは、水酸基の保護基を示し、Xは、ハロゲン原子又は水酸基を示す。

A法は、本発明の化合物（1）を製造する方法である。

（第1工程）

本工程は、一般式（4）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（2）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（3）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（ジクロロメタン）或いはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC_1-C_6アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；或はトリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリー6－エチルー2－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4アルキルを置換基として有してもよいトリC_6-C_{10}アリールホスフィンであり、好適にはトリC_1-C_6アルキルホスフィン類（特にトリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン又はトリブチルホスフィン、）又はトリC_6-C_{10}アリールホスフィン（特にトリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はト

リナフチルホスフィン）であり、更に好適には、トリブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。

使用されるアゾ化合物は、例えば、アゾジカルボニルジピペリジン或いはアゾジカルボン酸ジメチル、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジプロピル又はアゾジカルボン酸ジブチルのようなアゾジカルボン酸ジ－C_1-C_4アルキルであり得、好適には、アゾジカルボニルジピペリジン、アゾジカルボン酸ジメチル又はアゾジカルボン酸ジエチルである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって変化するが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって変化するが、通常５分乃至２４時間であり、好適には１０分乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物が存在する場合にはそれをろ去し、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、抽出液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウム等で乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（第２工程）

本工程は、一般式（１）を有する化合物を製造する工程であり、

（ａ）　シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応、

所望により、

（ｂ）　保護されたアミノ基の保護基を除去する反応、

（c） アミノ基に所望の置換基を導入する反応、
（d） エステルの加水分解反応、
（e） 保護された水酸基の保護基を除去する反応
を、適宜順序を変えて、組み合わせることにより達成される。

必須の反応（a）である「シアノ基をアミジノ基へと変換させる反応」は、一般にこの分野の技術に於て周知の方法に従い、
（1） 原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には不活性溶媒中）、酸存在下、アルコール類と反応させ、中間体として生じるイミノエーテル化合物をアンモノリシスさせるか、又は、
（2） 原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下、ヒドロキシルアミンと反応させ、中間体として生じるアミドオキシム化合物を加水素分解することにより達成される。

反応（a）（1）は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、酸の存在下、ニトリル基をアルコールと反応させ、イミノエーテル化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒で

あり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン）又はハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタンであり、特に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）である。

また、本反応は、溶媒も兼ねて、過剰のアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノール等であり、好適には、メタノール又はエタノールである。）で行うことができ、また、通常、支障がないかぎりアルコール中で反応が行われる。

使用される酸は、例えば、塩化水素、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、塩化鉄（ＩＩＩ）、塩化亜鉛、塩化水銀（ＩＩ）等のルイス酸であり得、好適には鉱酸又はルイス酸であり、特に好適には塩化水素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく次の反応に用いることもできる。

反応（ａ）（１）の第２段階は、第１段階で生成したイミノエーテル化合物を、加アンモニア分解させる反応である。この反応は、通常、不活性溶媒中、アンモニウムイオ

ンの存在下に行われる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；水；或いはアルコール類と水の混合溶媒であり得、好適には、メタノール、エタノール、水、含水メタノール又は含水エタノールであり、特に好適には、含水メタノール又は含水エタノールである。

使用されるアンモニウムイオンのアンモニウム源としては、例えば、アンモニア水、塩化アンモニウム、炭酸アンモニウム又はそれらの混合物であり得、好適には、塩化アンモニウムである。

反応に於けるｐＨは、中性乃至弱塩基性であり、好適には、アンモニア水及び塩酸を用いて、ｐＨ７乃至９である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至４８時間であり、好適には１時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（a）（2）は2段階からなる反応である。先ず、第1段階は、不活性溶媒中、所望に応じて塩基存在下、ニトリル基をヒドロキシルアミンと反応させ、アミドオキシム化合物を得る反応である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ペプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或いは水であり得、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）である。

使用されるヒドロキシルアミンの供給源としては、ヒドロキシルアミンの水溶液、有機溶媒の溶液又は酸との塩を挙げることができる。

使用される塩基は、ヒドロキシルアミンの酸との塩を使用する場合に、それを中和し得るものであれば特に限定はないが（また、ヒドロキシルアミンの溶液を直接用いる場合は、必ずしも必要としない。）、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金

属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム）又はアルカリ金属アルコキシド類（特にカリウムｔ－ブトキシド）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・精製することなく、次反応に用いることもできる。

反応（ａ）（２）の第２段階は、第１段階で生成したアミドオキシム化合物を加水素分解する反応である。

通常、加水素分解に先立ち、水酸基を脱離性の基で修飾するが、簡便にアセチル基が常用される。アセチル化は、通常、酢酸中、無水酢酸を用いて行われるが、必要に応じて溶媒中で行うこともできる。

アセチル化に使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するもの

であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；或いは、アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）又はエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

アセチル化の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

アセチル化の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法（例えば、反応終了後、溶媒を留去する方法）に従って反応混合物から採取されるが、特に単離・生成することなく次の反応に用いることもできる。

アミドオキシム化合物の加水素分解（水酸基をアセチル化した場合は、脱アセトキシ化）は、通常、反応溶媒を変えず、引き続いて行われる。また、所望により、一度、溶媒を留去し、得られる残渣を再度、不活性溶媒に溶解させ行うこともできる。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭

化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のようなカルボン酸類；水；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり　、好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、酢酸、或いはそれらの混合溶媒である。

加水素分解に於て使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至８０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常、１時間乃至２４時間であり、好適には５時間乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、溶媒を留去するか、或は、反応終了後、触媒をろ去した後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシ

ウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（b）である「保護されたアミノ基の保護基を除去する反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、以下の様に実施される。

アミノ基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。尚、その際に、目的化合物を塩として得ることもできる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミ

ド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒を挙げることができるが、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、脂肪酸類（特に酢酸）、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、或は、水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至４８時間であり、好適には１０分乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、必要に応じ、適宜中和して、溶媒を留去し、乾燥させるか、又は、反応液を水に注いだり、必要に応じ適宜中和して、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

アミノ基の保護基がアルカノイル類、アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル類、アルケニルオキシカルボニル類、アリールジカルボニル類、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのよう

なアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコー

ル類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至５０℃であり、好適には－５℃乃至１０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至3時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応液中に析出した目的化合物をろ取するか、又は必要に応じて酸で中和した後溶媒を留去し、或いは、反応液に水を注ぎ、水層のｐＨを調整して生じた析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がｔ－ブトキシカルボニル基の場合には、特に不活性溶媒中で、シリル化合物又はルイス酸と処理することによっても除去することもできる。

使用されるシリル化合物としては、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルイオダイド又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートを挙げることができ、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウム等を挙げることができる。

使用される溶媒は、反応を阻　せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲ

ン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；或いは、アセトニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン又はクロロホルム）或いはニトリル類（特にアセトニトリル）である。

反応温度は、原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常－２０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常１０分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、アラルキル基等の場合の接触還元反応による除去方法と同様に除去することができる。即ちパラジウム、及びトリフェニルホスフィン又はニッケルテトラカルボニルを使用して除去することができる。

アミノ基の保護基が、アラルキル基又はC_7-C_{11}アラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法を挙げることができる。

接触還元による保護基の除去反応の場合に於て、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム又はパラジウム－硫酸バリウムを挙げることができるが、好適には、パラジウム－炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶

媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）或いはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至１２時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水層をアルカリ性にして析出物

をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

所望の反応（ｃ）である「アミノ基に所望の置換基を導入する反応」は、原料化合物を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には、塩基存在下）、試薬 R^6-Xa（Xaは、ハロゲン原子（特に弗素原子又は塩素原子）、アルコキシ基（特にメトキシ基又はエトキシ基）を反応させることにより達成される。

反応（ｃ）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はＮ－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類（特にエタノール）である。

反応（ｃ）で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；或いは、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）或いは有機塩基類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１時間乃至４８時間であり、好適には５時間乃至１５時間である。

反応終了後、本反応の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或は、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

所望の反応（ｄ）である「エステルの加水分解反応」は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法に従い、原料化合物を、不活性溶媒中又は溶媒不存在下、酸又は塩基存在下、加水分解することにより達成されるが、酸による加水分解がより好ましい。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、

ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類及び水の混合溶媒であり得、好適には含水メタノール又は含水エタノールである。

使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、フマール酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蓚酸又はマレイン酸等のカルボン酸塩であり、好適には鉱酸（特に塩酸）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；或は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類であり得、好適には水酸化ナトリウムである。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、０℃乃至１５０℃（好適には５０℃乃至１００℃）であり、塩基を用いた反応では、通常、－１０℃乃至５０℃（好適には－５℃乃至１０℃）である。

反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、酸を用いた反応では、通常、通常３０分間乃至４８時間（好適には３時間乃至１０時間）であり、塩基を用いた反応では、通常５分間乃至１０時間（好適には１０分間乃至３時間）である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することにより、或いは、反応終了後、酸（例えば塩酸）を用いて反応液を酸性とし、析出する目的化合物をろ取するか、又は水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによ

って目的化合物が得られる。尚、反応終了後、水性溶媒中、炭酸ガスを通じるか或いは炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムを加えることにより、目的化合物の炭酸塩を得ることもできる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製することができる。

所望の反応（ｅ）である「保護された水酸基の保護基を除去する反応」は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス，第３版，Ｔ．Ｗ．グリーン・アンド・Ｐ．Ｇ．Ｍ．ワッツ，ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インク［Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts; John Wiley & Sons,Inc.］に記載される方法に従い行うことができる。

水酸基の保護基が、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、テトラヒドロピラン－２－イル基、３－ブロモテトラヒドロピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロピラン－４－イル基、テトラヒドロチオピラン－２－イル基、４－メトキシテトラヒドロチオピラン－４－イル基、テトラヒドロフラン－２－イル基、テトラヒドロチオフラン－２－イル基、メトキシメチル基、１，１－ジメチル－１－メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ｔ－ブトキシメチル基、２－メトキシエトキシメチル基、２，２，２－トリクロロエトキシメチル基、ビス（２－クロロエトキシ）メチル基、１－エトキシエチル基、１－（イソプロポキシ）エチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基、２－ブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、２，２－ジブロモ－ｔ－ブトキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、（１－フェニル）ベンジルオキシカルボニル基、９－アンスリルメチルオキシカルボニル基、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル基又はｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で酸で処理することにより除去することができる。

使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸の

ような酸であり得、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸又はトリフルオロ酢酸である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル又は酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、エステル類（特に酢酸エチル）、脂肪酸類（特に酢酸）或は水又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至６０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される酸によって変化するが、通常５分乃至２０時間であり、好適には１０分乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液を適宜中和し、溶媒を留去し、反応液に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出した後、目的化合物を含

む有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基がアルカノイル類、カルボキシ化アルカノイル類、ハロゲノアルカノイル類、アルコキシアルカノイル類、不飽和アルカノイル類、アリールカルボニル類、ハロゲノアリールカルボニル類、アルキル化アリールカルボニル類、カルボキシ化アリールカルボニル類、ニトロ化アリールカルボニル類、アルコキシカルボニル化アリールカルボニル類又はアリール化アリールカルボニル類である場合には、不活性溶媒中又は水性溶媒中で塩基で処理することにより除去することができる。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属水酸化物類（特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム）、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムｔ－ブトキシド）或は有機塩基類（特にヒドラジン又はメチルアミン）である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール又はブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；又は水と上記溶媒との混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、又は水と上記溶媒との混合溶媒であり、さらに好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン又はジオキサン）、アルコール類（特にメタノール、エタノール）、又は水と上記溶媒との混合溶媒である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒又は使用される塩基によって変化するが、通常５０分間乃至２０時間であり、好適には１０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、反応液に水を注いだ後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が

られる。　られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、アラルキル基又はアラルキルオキシカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中で、還元剤と接触（好適には、触媒存在下に接触還元）させることにより除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン又はシクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル又は酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール又は２－プロパノールのようなアルコール類；蟻酸又は酢酸のような脂肪酸類；或いは、これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、エステル類、アルコール類、脂肪酸類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アルコール類（特にメタノール又はエタノール）、脂肪酸類（特に蟻酸又は酢酸）、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム又はパラジウム－硫酸バリウムであり得、好適には、パラジウム－炭素又はラネーニッケルである。

圧力は、特に限定はないが、通常１乃至１０気圧で行なわれ、好適には１気圧である。

反応温度は、原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常０℃乃至１００℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常１５分乃至１０時間であり、好適には３０分乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、触媒をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

酸化による除去において使用される溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、クロロホルム又は四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特にアセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ニトリル類（特にアセトニトリル）、アミド類（特にヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特にジメチルスルホキシド）又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト（ＣＡＮ）又は２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（ＤＤＱ）であり得、好適には、ＣＡＮ又はＤＤＱである。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には１０℃乃至５０℃である。

反応時間は化合物、溶媒又は使用される酸化剤等によって変化するが、通常１５分乃至２４時間であり、好適には３０分乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、酸化剤をろ去した後溶媒を留去し、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加え抽出し、目的化合物を含む有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させ、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。 られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

水酸基の保護基が、シリル類である場合には、通常、不活性溶媒中で、弗素アニオンを生成する化合物と反応させさせることにより除去する方法が好適である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（好適にはテトラヒドロフラン）である。

使用される弗素アニオンを生成する化合物は、例えば、弗化テトラブチルアンモニウム、弗化水素酸、弗化水素酸－ピリジン又は弗化カリウムであり得、好適には弗化テトラブチルアンモニウムである。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－５０℃乃至１００℃であり、好適には－１０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至１２時間であり、好適には１０分間乃至１時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

Ｂ法は、一般式（４）を有する化合物の製造方法である。

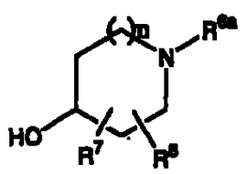
（第３工程）

本工程は、一般式（６）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（２）を有する化合物を、不活性溶媒中、ホスフィン類及びアゾ化合物存在下、一般式（５）を有する化合物と縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第１工程と同様にして行うことができる。

（第４工程）

本工程は、（ａ）化合物（６）の水酸基の保護基を除去する工程、及び、（ｂ）（ａ）工程で得られる化合物と、一般式（７）



(7)

[式中、R^{6a}、R^7、R^8及びnは前述と同意義を示す。]で表される化合物とを縮合して一般式（4）を有する化合物を製造する方法である。

前者（a）は、第2工程（e）と同様に、後者（b）は、第1工程と同様にして行うことができる。

C法は、一般式（2）を有する化合物を製造する方法である。

（第5工程）

本工程は、一般式（9）で示される化合物を製造する工程であり、

式 $(Ph)_2PCR^2CHO$ [式中、Phはフェニル基を示し、R^2は前述と同意義を示す。]を有する化合物を、不活性溶媒中、一般式（8）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；或いは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はブチロニトリルのようなニトリル類であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にベンゼン又はトルエン）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には30℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第６工程）

本工程は、化合物（２）を製造する工程であり、化合物（９）を、不活性溶媒中、還元剤存在下、還元することにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、上記溶媒の混合溶媒であり得、還元剤が水素化アルミニウム類又はジボランの場合には、脂肪族炭化水素類（特にヘキサン又はシクロヘキサン）、芳香族炭化水素類（特にベンゼン、トルエン又はキシレン）或はエーテル類（特にジエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサン）であり、還元剤が水素化硼素ナトリウムの場合にはアルコール類（特にメタノール又はエタノール）又はハロゲン化炭化水素類及びアルコール類の混合溶媒（特にジクロロメタン及びエタノールの混合溶媒）である。

使用される還元剤は、水素化リチウムアルミニウム若しくは水素化ジイソブチルアル

ミニウム等のような水素化アルミニウム化合物、水素化硼素ナトリウム又はジボラン等であり得、好適には水素化硼素ナトリウムである。尚、還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる場合、塩化セリウムを触媒として用いることができる。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－７８℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１２時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去し、得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第７及び８工程）

本工程は、一般式（１１）を有する化合物を製造する工程であり、

式 $HCCCH_2O$-Pro （式中、Pro は前述と同意義を示す。）を有する化合物を、

（第７） 不活性溶媒中又は溶媒不存在下（好適には、溶媒不存在下）、カテコールボランと反応させた後、

（第８） 得られた中間体化合物を、不活性溶媒中、パラジウム触媒及び塩基存在下、一般式（１０）を有する化合物と反応させることにより達成される。

第７工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのよう

な芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或いは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり、好適には、脂肪族炭化水素類（特に、ヘキサン又は石油エーテル）又は芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第７工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には３０℃乃至８０℃である。

第７工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。尚、特に精製することなく第８工程に用いることもできる。

第８工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

第８工程で使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムクロロホルム錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド２量体であり得、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体又は塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体であり、更に好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。

第８工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類（特にナトリウムエトキシド）である。

第８工程の反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１２０℃である。

本工程の反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至５時間である。

反応終了後、第８工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

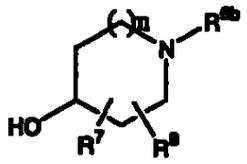
（第９工程）

第９工程は、化合物（２）を製造する工程であり、化合物（１１）の水酸基の保護基を除去することにより達成され、第２工程の反応（ｅ）と同様の条件下で行うことができる。

（第１０工程）

第１０工程は、一般式（１４）を有する化合物を製造する工程であり、一般式（１２）を有する化合物に於いて、Ｘが脱離基を示す場合、

（ａ）　一般式（１３）で示される化合物



(13)

［式中、R^{6b}、R^7、R^8及びｎは前述と同意義を示す。］を、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物（１２）と反応させるか、

又は、化合物（１２）に於いて、Ｘが水酸基を示す場合、

（ｂ）　前述の一般式（１３）を、不活性溶媒中で、ホスフィン類とアゾ化合物の存在下、化合物（１２）と脱水縮合させることにより達成される。

なお、本工程は、第１工程と同様にして行なうことができる。

（a）法：

本工程で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適にはアミド類（特に、N，N－ジメチルホルムアミド又はN，N－ジメチルアセトアミド）である。

本工程で使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；酢酸ナトリウムのようなアルカリ金属酢酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、1，5－ジアザビシクロ［4．3．0］ノナ－5－エン、1，4－ジアザビシクロ［2．2．2］オクタン（DABCO）又は1，8－ジアザビシクロ［5．4．0］ウンデク－7－エン（DBU）のような有機塩基類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或いは、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド

類であり得、好適にはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム若しくは水素化ナトリウム）、金属アルコキシド類（特にナトリウムメトキシド）又はアルキルリチウム類（特にブチルリチウム）である。

本工程の反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には－５℃乃至５０℃である。

本工程の反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常５分間乃至２４時間であり、好適には１０分間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が　られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第１１工程）

本工程は、一般式（１５）を有する化合物を製造する方法であり、R^{6b} が一般式（１７）中の R^{6a} と異なる置換基である場合に行われる工程である。

アミノ基の保護基の脱保護は、前述した第２工程（ｂ）に準じて行うことができる。

なお、本工程は、R^{6b} が一般式（１７）中の R^{6a} と同じ置換基である場合には省略される。

（第１２工程）

本工程は、一般式（１６）を有する化合物を製造する方法であり、一般式（１５）を有する化合物に、

（１）　不活性溶媒中、試薬　R^{6}-Xa　（Xa は、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原

子)、アルコキシ基（特にメトキシ又はエトキシ基）を、塩基の存在下、反応させるか、

（2） 不活性溶媒中、試薬 R^6-Xa （Xaは、ハロゲン原子（特に塩素又は臭素原子)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基）を、パラジウム触媒、ホスフィン類及び塩基の存在下、反応させるか、

又は、

（3） 不活性溶媒中、炭素数１乃至６個の鎖状ケトン又は、炭素数３乃至８個の環状ケトンを、酢酸及びシアン化３水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム存在下、反応させる、

の、いずれかの方法により行われる。

なお、本工程は、第１１工程を省略した場合は、省略される。

反応（1）は、前述した第2工程（c）に準じて行うことができる。

反応（2）で使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ペキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類（特にトルエン）である。

使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）錯体、塩化パラジウムビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）錯体又は酢酸パラジウムビス（トリフェニルホスフィン）等のパラジウムホスフィン錯体；或いは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパ

ラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、酢酸パラジウム又はパイアリルパラジウムクロリド2量体であり得、好適には酢酸パラジウム又は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウムである。

使用されるホスフィン類は、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリｔ－ブチルホスフィン、トリペンチルホスフィン又はトリヘキシルホスフィン等のトリC_1-C_6アルキルホスフィン；トリフェニルホスフィン、トリインデニルホスフィン又はトリナフチルホスフィン等のトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；トリルジフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン、トリメシチルホスフィン、トリブチルフェニルホスフィン又はトリー６－エチルー２－ナフチルホスフィン等の、C_1-C_4アルキルを置換基として有してもよいトリC_6-C_{10}アリールホスフィン；或は２－（ジｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２'－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル等であり得、好適にはトリｔ－ブチルホスフィン、２－（ジｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル又は、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２'－（Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニルである。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｔ－ブトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；或いは、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナー５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデクー７－エン（ＤＢＵ）のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属アルコキシド類

（特にナトリウムｔ－ブトキシド）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常０℃乃至１５０℃であり、好適には５０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常３０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至５時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

反応（３）で使用される炭素数１乃至６個の鎖状ケトンとしては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロパン－１－オン、プロパン－２－オン（アセトン）、ブタン－２－オン、ペンタン－２－オン、ヘキサン－２－オン等が挙げられ、好適には、アセトンであり、炭素数３乃至８個の環状ケトンとしては、シクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン、シクロオクタノン、が挙げられ、好適にはシクロペンタノンである。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール

類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－２－ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；或は上記有機溶媒の混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、アルコール類（メタノール又はエタノール）或いはそれらの混合溶媒（特にジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１５０℃であり、好適には０℃乃至１００℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、本工程は、第１１工程を省略した場合は、省略される。

（第１３工程）

本工程は、化合物（１７）を製造する工程であり、化合物（１４）又は化合物（１６）を、

（１）　不活性溶媒中、１気圧乃至５気圧の水素雰囲気下（好適には１気圧）、接触還元触媒を用いて還元するか、或いは、

（２）　金属粉存在下、酢酸中で撹拌する等により、通常、有機化学的に既知なニトロ基のアミノ基への還元法を適用することにより達成される。

接触還元に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；或いは、それらの混合溶媒であり得、好適にはアルコール類（特にメタノール）又はエーテル類及びアルコール類の混合溶媒（特にテトラヒドロフラン及びメタノール又はエタノールの混合溶媒）である。

使用される接触還元触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム黒、パラジウム－炭素、水酸化パラジウム、水酸化パラジウム－炭素、ラネーニッケル、ロジウム－酸化アルミニウム、パラジウム－硫酸バリウム、酸化白金又は白金黒であり得、好適には、パラジウム－炭素である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至６時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。

られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

また、金属粉を用いた還元に於て使用される溶媒は、酢酸、塩酸水、水、アルコール又は水に溶解する有機溶媒との混合物であり得、好適には酢酸である。

使用される金属粉は、例えば、亜鉛粉、錫粉又は鉄粉であり得、好適には亜鉛粉又は錫粉である。

反応温度は、原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至１０時間であり、好適には３０分間乃至３時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、不溶物をろ去した後、ろ液を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

（第１４工程）

本工程は、一般式（３）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（１７）を、不活性溶媒中、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）、一般式 R^{3a}-Xa（式中、R^{3a}は前述と同意義を示し、Xaは脱離基を示す）を有する化合物と反応させることにより達成される。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン又はメチルエチルケトンのようなケトン類；ニトロメタンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド又はN－メチル－2－ピロリジノンのようなアミド類；或いは、ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、エーテル類（ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN，N－ジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N，N－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）又は１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）、アルカリ金属重炭酸塩類（特に炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム）或いはアルカリ金属水素化物類（特に水素化リチウム又は水素化ナトリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬等によって異なるが、通常－１０℃乃至１００℃であり、好適には０℃乃至５０℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、反応温度によって異なるが、通常１０分間乃至２４時間であり、好適には１時間乃至１２時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出した後、抽出した有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウム等を用いて乾燥させた後、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィーにより更に精製できる。

本発明の原料化合物（５）、（７）、（８）及び（１２）等は、公知であるか又は公知の方法に従って容易に製造される。{例えば、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ，第８巻，第２７７頁（１９９８年）[Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998)]、テトラヘドロン・レターズ，第３７巻，第６４３９頁（１９９６年）[Tetrahedron Letters, 37, 6439 (1996)]等}。

[発明を実施するための最良の態様]

以下に、実施例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

尚、NMR スペクトルは、内部標準にテトラメチルシランを用い、δ 値を ppm で示し、結合定数は J 値（Hz）で示した（0.5Hz 単位に近似した）。カップリング・パターンは、

d	:	ダブレット
dd	:	ダブルダブレット
ddd	:	ダブルダブルダブレット
dt	:	ダブルトリプレット
t	:	トリプレット
q	:	カルテット
m	:	マルチプレット
s	:	シングレット

bs : 幅広、または形の崩れたシングレット様に観測されたシグナル
と略した。

実施例1

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル 2塩酸塩 （例示化合物番号1）

参考例7で得られたN－［3－クロロ－4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（938mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（189mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0.35ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：22%アセトニトリル/水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物841mg（収率77%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1156.

実施例2

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロ

ロー4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５０５）

実施例１で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（４３５ｍｇ）を3N 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２４３ｍｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.94 及び 2.03 (計 2H, 各 m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例３

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－エチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号２）

参考例１３で得られたN－［3－クロロ－4－（1－エチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２４０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で７時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４３ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（0.４１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液

を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８０７ｍｇ（収率５６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例４

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５０６）

実施例３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（４００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２４ｍｇ（収率８５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72

(1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1676, 1348, 1154.

実施例5

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号3）

参考例17で得られたN－［3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1171mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（224mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．42ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物904mg（収率67%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66及び4.95 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例6

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル

酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号５０７）

実施例５で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（６１５mg）を３N 塩酸（２０ml）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．００ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４３３mg（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1677, 1344, 1151.

実施例７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号４）

参考例２１で得られたN－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１１７７mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２１９mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４１ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶

媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７４２ｍｇ（収率５５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例８

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸２塩酸塩　（例示化合物番号５０８）

実施例７で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（６００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４５０ｍｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1347, 1153.

実施例9

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号5）

参考例25で得られたN－［4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1531mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で5時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（233mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．40ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：30%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物931mg（収率53%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m); 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 及び 4.88 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

実施例10

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－ベンジルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸

2塩酸塩 （例示化合物番号５０９）

実施例９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（７３１mg）を３N 塩酸（３０ml）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．００ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５４７mg（収率８７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 及び 4.83 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例１１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩 （例示化合物番号６）

参考例２９で得られたN－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０１３mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１７４mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３３ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキ

サン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７８８ｍｇ（収率６８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49及び3.62 (計2H, 各m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65及び4.91 (計1H, 各m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例１２

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５１０）

実施例１１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５８８ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（３０ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．００ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４０５ｍｇ（収率７２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0),

7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

実施例１３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号７）

参考例３３で得られたN－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１４４０mg）をジクロロメタン（１８ml）及びエタノール（１８ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２３３mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４９ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：６０％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体９２４mgを得た。この固体２５４mgをエタノール（６ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．３１ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２７８mg（収率６１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

実施例１４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロ

ロー4－（1－フェニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸2塩酸塩　（例示化合物番号511）

実施例13で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－フェニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（676mg）を3N 塩酸（9ml）及びジオキサン（3ml）の混合溶媒に溶解し、80℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：40%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（10ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物385mg（収率53%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例15

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－メトキシカルボニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号8）

参考例37で得られたN－［3－クロロ－4－（1－メトキシカルボニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1700mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（227mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．42ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩

化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９５０ｍｇ（収率４８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1675, 1353, 1156.

実施例１６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－カルボキシメチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１２）

実施例１５で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８１０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（３０ｍｌ）に溶解し、６０℃で１５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５８１ｍｇ（収率７６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 及び 4.84 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1348, 1155.

実施例１７

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩　（例示化合物番号９）

参考例３９で得られたN－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（７３３ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１７５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．２２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４８８ｍｇ（収率６４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1354, 1157.

実施例１８

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸

塩酸塩 （例示化合物番号５１３）

実施例１７で得られたN－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩（３５２ｍｇ）を3N 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（０．５０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１０９ｍｇ（収率３２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1682, 1345, 1152.

実施例１９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩 （例示化合物番号１０）

参考例４３で得られたN－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０１５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１９４ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３６ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N

塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物７３７ｍｇ（収率６６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1156.

実施例２０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　塩酸塩　（例示化合物番号５１４）

実施例１９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩（６００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水及びジオキサン（１滴）に懸濁し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４６６ｍｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1348, 1155.

実施例２１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　塩酸塩　（例示化合物番号１１）

参考例４７で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（８３５mg）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１５０mgを水１０mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．１９ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６８５mg（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1346, 1156.

実施例２２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　塩酸塩　（例示化合物番号５１５）

実施例２１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）

フェニル］スルファモイル酢酸エチル 塩酸塩（５０２ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）及びジオキサン（５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５～５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物３４６ｍｇ（収率７２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679, 1344, 1155.

実施例２３

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩</u> （例示化合物番号１２）

参考例５１で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１０９５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１９７ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３７ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５３３ｍｇ（収率４２％）を無色無定形固体として た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1353, 1155.

実施例２４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５１６）

実施例２３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５３３mg）を３N 塩酸（３０ml）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０～５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２７mg（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

実施例２５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３）

参考例５５で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（４９０ｍｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（９ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（７９ｍｇを水３ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．１７ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体３０６ｍｇを得た。この固体４４ｍｇをエタノール（４ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．０５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４７ｍｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1155.

実施例２６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物　号５１７）

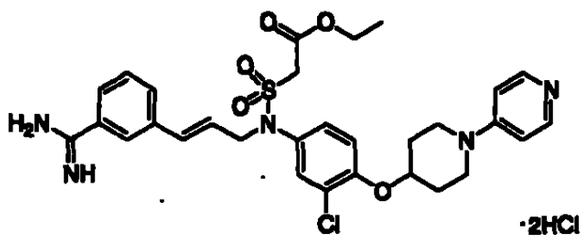
実施例２５で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２４７mg）を３N 塩酸（１２ml）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１０ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２７mg（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1348, 1154.

実施例２７

<u>N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号１４）



参考例５９で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロ

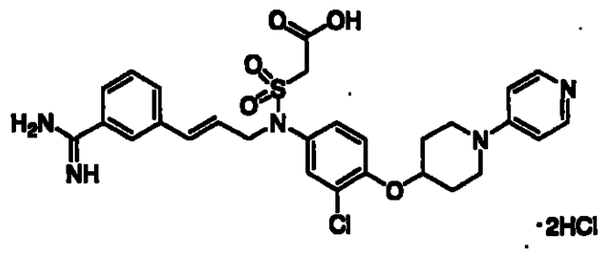
ペニル］スルファモイル酢酸エチル（６３７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で５．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１１５ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．２１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４５６ｍｇ（収率６２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1155.

実施例２８

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５１８）



実施例２７で　られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニ

ル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（315mg）を3N 塩酸（20ml）に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（0．50ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物286mg（収率95%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例29

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号15）

参考例63で得られたN－［3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1590mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（285mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．53ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：27%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に

付すことにより、標記化合物１２８０ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1676, 1348, 1151.

実施例３０

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５１９）

実施例２９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８００ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（４０ｍｌ）に溶解し、６０℃で９時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３５～５０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６７３ｍｇ（収率８８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1345, 1154.

実施例３１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩　（例示化合物番号１６）

参考例６７で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（９４５ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１６６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２８ｍｇ（収率２９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.89 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例３２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　３塩酸塩　（例示化合物番号５２０）

実施例３１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニ

ル］－N－［3－クロロ－4－［1－（3－ピリジルメチル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　3塩酸塩（175mg）を3N 塩酸（10ml）に溶解し、60℃で8時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15～20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物74mg（収率44%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 及び 3.46 (計 2H, 各 m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1155.

実施例33

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4－ピリジルメチル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　3塩酸塩　（例示化合物番号17）

参考例72で得られたN－［3－クロロ－4－［1－（4－ピリジルメチル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（971mg）をジクロロメタン（30ml）及びエタノール（15ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で7時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（20ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（171mgを水10mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．32ml）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：10～35%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無

定形固体を１Ｎ 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５８０ｍｇ（収率４９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1351, 1155.

実施例３４

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　３塩酸塩</u>　（例示化合物番号５２１）

実施例３３で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩（４４０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０～２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸水溶液に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１５５ｍｇ（収率３７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 及び 4.90 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

実施例３５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　３塩酸塩　（例示化合物番号１８）

参考例７７で得られたN－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１７２７ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２９６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．７２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５～３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物９４４ｍｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

実施例３６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロ

ロー4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　3塩酸塩　（例示化合物番号５２２）

実施例３５で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　3塩酸塩（４００mg）を3N塩酸（２０ml）に溶解し、６０℃で4．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２０１mg（収率５２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1675, 1347, 1154.

実施例３７

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号１９）

参考例８１で得られたN－［3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1．３０g）をジクロロメタン（３０ml）及びエタノール（１５ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0．２４gを水１０mlに溶解）及び２８％アンモ

ニア水（０．４５ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解し、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１．２０ｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 及び 4.92 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1354, 1156.

実施例３８

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５２３）

実施例３７で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（７９０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物５２２ｍｇ（収率６９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 及び 4.91 (計 1H, 各 m),

6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

実施例３９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２０）

参考例８９で得られたN－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１１００ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．５４ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．４０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物４２０ｍｇ（収率３３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例４０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２４）

実施例３９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２６０ｍｇ）を３N 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２２０ｍｇ（収率８９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676.

実施例４１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２１）

参考例９５で得られたN－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（６００ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アン

モニウム水溶液（１３０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．２９ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．２０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１４０ｍｇ（収率２０％）を黄色無定形固体として得た。

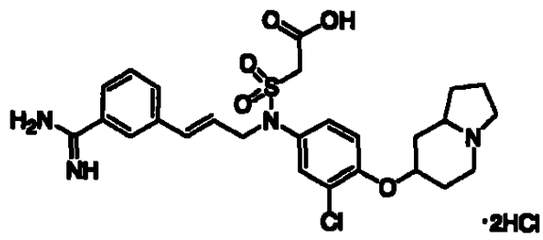
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

実施例４２

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩

（例示化合物番号５２５）



実施例４１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（１３０ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。

られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１１０ｍｇ（収率８８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

実施例４３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５７）

参考例９９で得られたN－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（５７０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（１４０ｍｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３１ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７．５％アセトニトリル／水）で精製した。

られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．２２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１５０ｍｇ（収率２２％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 及び 4.70-4.80 (計 1H, 各 m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H,

d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

実施例４４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５６１）

実施例４３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２５０mg）を３N 塩酸（３０ml）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１６０mg（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 及び 4.74 (計 1H, 各 m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1})　1733, 1676.

実施例４５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号８５）

参考例１０４で得られたN－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチ

ルフェニル] スルファモイル酢酸エチル（１２９８ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（１５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２４６ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．３２ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１１１５ｍｇ（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 及び 2.06 (計 2H, 各 m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 及び 3.50 (計 2H, 各 m), 3.37 及び 3.44 (計 2H, 各 m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 及び 5.00 (計 1H, 各 m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 及び 7.45 (計 1H, 各 d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

実施例４６

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８９）

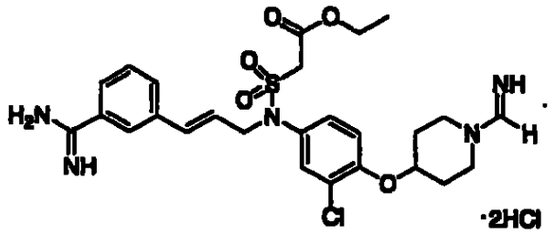
実施例４５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（８０３ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６０７ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として　た。

^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.93 及び 2.17 (計 2H, 各 m), 2.28 及び 2.39 (計 2H, 各 m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 及び 3.60 (計 2H, 各 m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 及び 7.36 (計 1H, 各 m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0) 7.71 (1H, d, J=8.0) 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

実施例４７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２２）



（a）　**N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩**

参考例７０で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１２００ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（２０８ｍｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack

ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６６２ｍｇ（収率５６％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（ｂ） Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル ２塩酸塩（０．７９ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温でエチルホルムイミデート塩酸塩（０．２９ｇ）及びトリエチルアミン（０．７２ｍｌ）を加えた後、同温で１６時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５０ｇ（収率６１％）を無色無定形固体として得た。

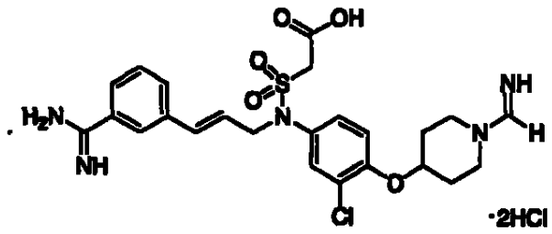
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t,

J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

実施例４８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２６）



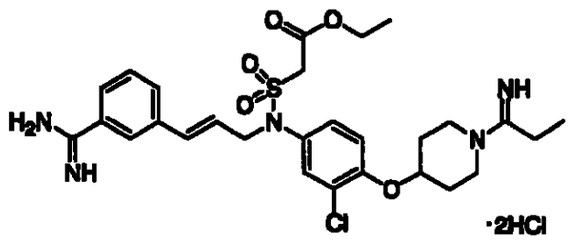
実施例４７（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３５ｇ）を３N 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１７ｇ（収率５２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

実施例４９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２３）



実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７７ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温で、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第９８巻、第５６７頁（１９７６年）[J. Amer. Chem. Soc., 98, 567 (1976)]に記載の方法に従いプロピオニトリルより合成されたエチルプロピオンイミデート 塩酸塩（０．５４ｇ）及びトリエチルアミン（０．８８ｍｌ）を加えた後、同温で２２時間放置した。反応の進行が遅いため、エチルプロピオンイミデート 塩酸塩（０．１８ｇ）及びトリエチルアミン（０．３５ｍｌ）を加え、室温でさらに４．５時間撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５７ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

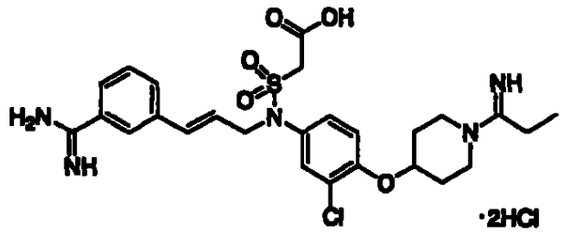
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H,

dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

実施例５０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２７）



実施例４９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４２ｇ）を３N 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３７ｇ（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

実施例５１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－イミノフェニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２４）

実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．６９ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、エチルベンズイミデート　塩酸塩（０．６３ｇ）及びトリエチルアミン（０．９４ｍｌ）を加え、６０℃で２．５時間撹拌した後、室温で１６．５時間放置した。さらに６０℃で１１．５時間撹拌した後、室温で６０．５時間放置した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．３６ｇ（収率４５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

実施例５２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－イミノフェニルメチルピペリジン－４－イルオキシ］－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物　号５２８）

実施例５１で　られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニ

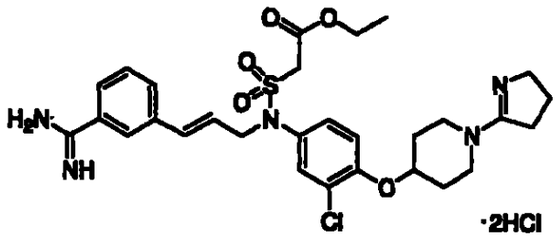
ル］－N－［4－（1－イミノフェニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．25g）を3N 塩酸（12ml）に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（3ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．21g（収率89%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

実施例53

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号25）



実施例47（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．75g）をエタノール（25ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナシ

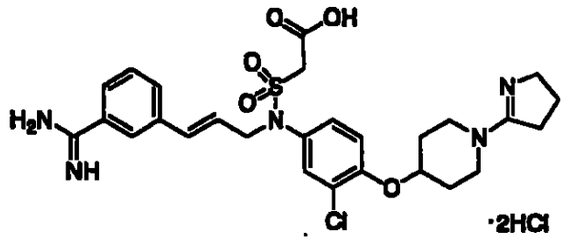
ヨナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシー３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．２５ｇ）及びトリエチルアミン（０．６９ｍｌ）を加え、同温で１０時間撹拌した後、８４時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５２ｇ（収率６２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

実施例５４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５２９）



実施例５３で　られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）

ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３６ｇ）を３Ｎ 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５～１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３２ｇ（収率９０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

実施例５５

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２６）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．８１ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．３３ｇ）及びトリエチルアミン（０．７４ｍｌ）を加え、３５℃で３．５時間撹拌した後、室温で１１時間放置し、さらに４５℃で２４時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリ

ル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２１ｇ（収率２３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

実施例５６

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号５３０）

実施例５５で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２８ｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１９ｇ（収率７１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

実施例５７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号２７）

実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７５ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（０．３９ｇ）及びトリエチルアミン（０．８５ｍｌ）を加え、同温で７時間撹拌した後、１５時間放置した。反応の進行が遅いため、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（０．２２ｇ）及びトリエチルアミン（０．５１ｍｌ）を加え、４５℃で１２時間撹拌した後、室温で１１時間放置し、さらに４５℃で１０時間撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３０ｇ（収率３５％）を無色無定形固体として　た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

実施例５８

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号513 1）

実施例57で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．24g）を3N 塩酸（10ml）に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：18%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（3ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．18g（収率76%）を無色無定形固体として た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

実施例59

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号81）

（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

参考例108で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－

イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（1．46g）をジクロロメタン（50ml）及びエタノール（25ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を1時間通じた後、密栓をして室温で8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（40ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0．30gを水15mlに溶解）及び28％アンモニア水（0．58ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15％アセトニトリル／水）で精製することにより、標記化合物0．98g（収率68％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

（b） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

実施例59（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．52g）をエタノール（5ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2－ピロリジノンより合成された5－メトキシ－3，4－ジヒドロ－2H－ピロール（0．26g）及びトリエチルアミン（0．60ml）を加え、同温で29時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール

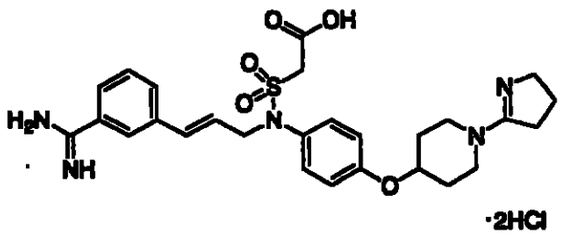
（４０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．７５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．４３ｇ（収率７７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1349, 1157.

実施例６０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８５）



実施例５９（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３８ｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（３ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２１ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として　た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71(2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例６１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物８２）

実施例５９（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（０．３１ｇ）及びトリエチルアミン（０．６０ｍｌ）を加え、同温で４日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２７ｇ（収率４７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例６２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５８６）

実施例６１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７６ｇ）を３N 塩酸（１５ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（５ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．６０ｇ（収率８３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

実施例６３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号８３）

実施例５９（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５１ｇ）をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、室温で、７－メ

トキシー3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピン（0．34g）及びトリエチルアミン（0．60ml）を加え、同温で18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．14g（収率24%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

実施例6-4

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピンー7－イル）ピペリジンー4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号587）

実施例63で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピンー7－イル）ピペリジンー4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（0．96g）を3N 塩酸（25ml）に溶解し、60℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（5ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．54g（収率59%）を無色無定形固体として得た。

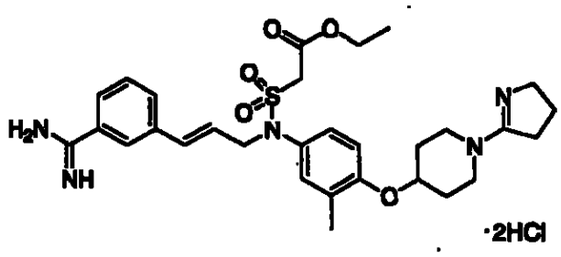
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m),

3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

実施例６５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５３）



（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル２塩酸塩

参考例１１２で得られたN－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．９０g）をジクロロメタン（４０ml）及びエタノール（４０ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、栓をして室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（４５ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．３４gを水１５mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．６４ml）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。　られた無定形固体をメタノール（２０ml）に溶解し、４N 塩化水素酢酸エチル溶液（１ml）を加

えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１．３６ｇ（収率７３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

（ｂ） N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル・２塩酸塩

実施例６５（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７００ｍｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（４０５ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．５７ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製することにより、無定形固体５６５ｍｇを得た。この固体１５１ｍｇをエタノール（４ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物１５７ｍｇ（収率６６％）を無色無定形固体としてた。

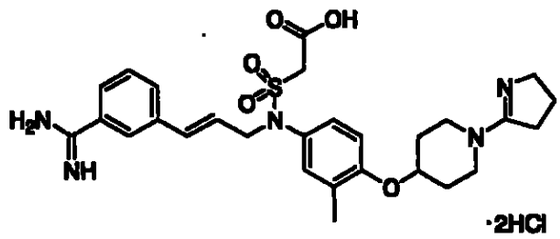
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0,

6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1350, 1157.

実施例６６

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号５５７）



実施例６５（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（４０９mg）を４N 塩酸（１２ml）に溶解し、７０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１０ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２６６mg（収率６０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

実施例６７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メチル－４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号５４）

実施例６５（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７３０mg）をエタノール（15ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８２mg）及びトリエチルアミン（０．５９ml）を加え、同温で２日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（６ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（０．３９ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３３１mg（収率３６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

実施例６８

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－メチル－4－［1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号558）

実施例67で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－メチル－4－［1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（265mg）を3N 塩酸（10ml）に溶解し、60℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（8ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物236g（収率93%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

実施例69

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－メチル－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号55）

実施例65（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－メチル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（640mg）をエタノール（12ml）に溶解し、室温で、7－メトキシ－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン（348mg）及びトリエチルアミン（0．26ml）を加え、同温で2．5日間撹拌した。反応液を減圧下濃

縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．４２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３３６ｍｇ（収率４０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

実施例７０

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸．２塩酸塩　（例示化合物　号５５９）

実施例６９で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－メチル－４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３３５ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２５８ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m),

1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

実施例７１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１３７）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

参考例１１９で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．４０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）及びエタノール（２０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を２．５時間通じた後、密栓をして室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．５０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．１０ｍｌ）を加えた後、室温で１３時間放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素酢酸エチル溶液（０．９０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６０ｇ（収率２５％）を無色無定形固体として た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m),

2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1671, 1658.

（b） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

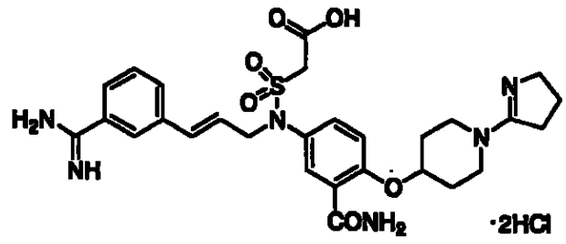
実施例71（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（500mg）をエタノール（15ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2－ピロリジノンより合成された5－メトキシ－3，4－ジヒドロ－2H－ピロール（340mg）及びトリエチルアミン（0．77ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0．50ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物420mg（収率67%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1670.

実施例７２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６４１）



実施例７１（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３８０mg）を３N 塩酸（１２ml）に溶解し、６０℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸（１．２ml）及び水（５ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２４０mg（収率６５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

実施例７３

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号138）

実施例71（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（500mg）をエタノール（15ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－2－オンより合成された6－エトキシ－2，3，4，5－テトラヒドロピリジン（360mg）及びトリエチルアミン（0．77ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、6－エトキシ－2，3，4，5－テトラヒドロピリジン（630mg）及びトリエチルアミン（0．77ml）を加え、同温で1日間撹拌した後、6－エトキシ－2，3，4，5－テトラヒドロピリジン（320mg）及びトリエチルアミン（0．35ml）を加え、さらに同温で1日間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：15%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（6ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0．25ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物200mg（収率31%）を無色無定形固体として た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673.

実施例74

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号642）

実施例73で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（2，3，4，5－テトラヒドロピリジン－6－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（200mg）を3N 塩酸（20ml）に溶解し、60℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：13%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（0．9ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物137g（収率71%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

実施例75

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン－7－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号139）

実施例71（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（400mg）をエタノール（10ml）に溶解し，室温で、7－メトキシ－3，4，5，6－テトラヒドロ－2H－アゼピン（280mg）及びト

リエチルアミン（0．31ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、7－メトキシー3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピン（280mg）及びトリエチルアミン（0．31ml）を加え、さらに40℃で12時間撹拌した後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：20%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0．20ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物140mg（収率26%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7:78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

実施例76

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイルー4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピンー7－イル）ピペリジンー4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号643）

実施例75で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイルー4－［1－（3，4，5，6－テトラヒドロー2H－アゼピンー7－イル）ピペリジンー4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（130mg）を3N 塩酸（10ml）に溶解し、60℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固

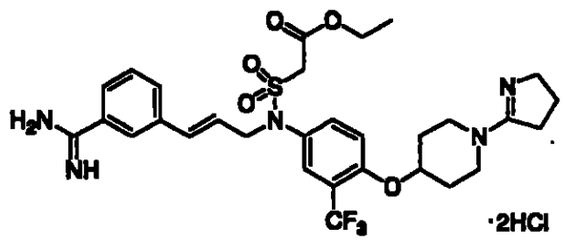
体を1N 塩酸（0．25ml）及び水（5ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物50mg（収率40%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

実施例77

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号109）



（a）　N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

参考例122で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（2．06g）をジクロロメタン（50ml）及びエタノール（25ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を

通じた後、密栓をして室温で6時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（45ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（0．34gを水15mlに溶解）及び28%アンモニア水（0．63ml）を加えた後、室温で12時間放置した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液（2．5ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：25%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をメタノール（20ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（0．5ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物1．21g（収率60%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

（b） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

実施例77（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（ピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（800mg）をエタノール（20ml）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第24巻、第147頁（1992年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い2－ピロリジノンより合成された5－メトキシー3，4－ジヒドロー2H－ピロール（370mg）及びトリエチルアミン（0．87ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、5－メトキシー3，4－ジヒドロー2H－ピロール（120mg）及びトリエチルアミン（0．26ml）を加え、さらに室温で4時間撹拌した。反応液に4N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：26%アセト

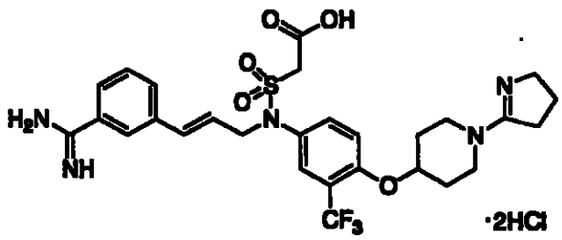
ニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物６２２ｍｇ（収率７０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例７８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号６１３）



実施例７７（ｂ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（４７１ｍｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解

し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４０４ｍｇ（収率８９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

実施例７９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１１０）

実施例７７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９００ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いピペリジン－２－オンより合成された６－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、６－エトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロピリジン（４８０ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．９８ｍｌ）を加え、室温で１日間撹拌した後、、さらに４０℃で１日間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２５％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物４２９ｍｇ（収率４２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

実施例８０

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物号６１４）

実施例７９で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２９１ｍｇ）を３N 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２４０ｍｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

実施例８１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（例示化合物番号１１１）

実施例７７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９００mg）をエタノール（２０ml）に溶解し、室温で、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（５４０mg）及びトリエチルアミン（０．９８ml）を加え、同温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、７－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン（５４０mg）及びトリエチルアミン（０．９８ml）を加え、さらに室温で５時間撹拌した後、４０℃で１日間撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３４０ｍｇ（収率３３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

実施例８２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

（例示化合物番号６１５）

実施例８１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２H－アゼピン－７－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３０７mg）を３N 塩酸（２０ml）に溶解し、６０℃で６．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物２１８mg（収率７４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;
IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

実施例８３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（５，６－ジヒドロ－２H－［１，４］チアジン－３－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物号２８）

実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２５g）をエタノール（１０ml）に溶解し、室温で、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第１０巻、第３２３頁（１９７２年）[Indian J. Chem., 10, 323 (1972)]に記載の方法に従い３－チオモルホリンより合成された５－エトキシ－３，６－ジヒドロ－２H－［１，４］チアジン（０．２４g）及びトリエチルアミン（０．２３ml）を加え、同温で４時間撹拌した後、４５℃

で３時間撹拌し、室温で１１時間放置した。さらに４５℃で１２時間撹拌した後、室温で１１時間放置した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（４ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．０７ｇ（収率２４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51- 7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

実施例８４

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０４５）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（９３０ｍｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、２，３，５，６－テトラフルオロピリジン（０．１６ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．６４ｍｌ）を加え、同温で５時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：５５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物８９３ｍｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m),

2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) ; 1739, 1677, 1351, 1147.

実施例８５

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０６３）

実施例８４で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（２，３，５，６－テトラフルオロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（３５６mg）を3N 塩酸（２０ml）及び4N 塩化水素ジオキサン溶液（２０ml）の混合溶媒に溶解し、６０℃で８．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：４０％アセトニトリル／水～アセトニトリルのみ）で精製した。得られた無定形固体を１N 塩酸に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物３２２mg（収率９４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1678, 1346, 1147.

実施例８６

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（N－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩　（例示化合物番号１０８１）

実施例４７（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩（０．３８g）をエタノール（２０ml）に溶解し、室温で、アンゲバンテ・ケミイ、第７５巻、第７９０頁（１９６３年）[Angew. Chem., 75, 790 (1963)]に記載の方法に従いN－エチルホルムアミドより合成されたメチル N－エチルホルムイミデート（０．０９g）及びトリエチルアミン（０．３０ml）を加えた後、同温で４６時間撹拌した。反応液に４N 塩化水素ジオキサン溶液（2ml）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（5ml）に溶解し、4N 塩化水素ジオキサン溶液（1ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．１４g（収率３５％）を無色無定形固体として た。

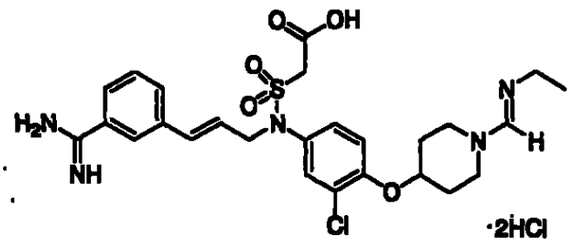
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

実施例８７

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（N－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩　（例示化合物番号１０９９）

199



実施例８６で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（N－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．３８ｇ）を３N塩酸（１４ｍｌ）に溶解し、６０℃で６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A;YMC、溶出溶媒：１８％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１N塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２５ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

実施例８８

<u>N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号１００９）

実施例４７（a）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７５ｇ）をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第１０

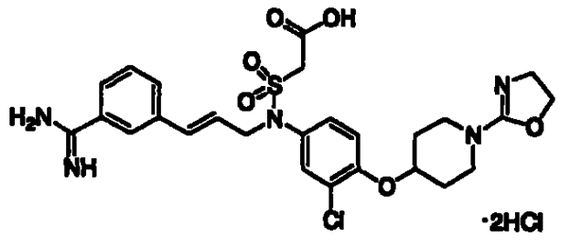
第２６４５頁（１９９９年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い２－オキサゾリドンより合成された２－エトキシ－４，５－ジヒドロオキサゾール（０．２８ｇ）及びトリエチルアミン（０．６８ｍｌ）を加え、同温で２２時間撹拌した。反応液に４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．５６ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s) ;

MS (FAB, M^+-2HCl) : 604.

実施例８９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２７）



実施例８８で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．２

９ｇ）を３Ｎ 塩酸（１２ｍｌ）に溶解し、６０℃で１０時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１７％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．２３ｇ（収率８２％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

実施例９０

<u>Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩</u>　（例示化合物番号１１１７）

参考例１２６で得られたＮ－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．３０ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（３５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（２５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．４０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．９０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１．４０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物１．０７ｇ（収率７０％）を無色無定形固体として　た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m),

2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

実施例９１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１１３５）

実施例９０で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（７００mg）を3N 塩酸（２０ml）に溶解し、６０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。られた無定形固体を１N 塩酸（３．３ml）及び水（１０ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物５８０mg（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

実施例９２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２H－アゾニン－９－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１１７１）

実施例４７（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．７８ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル.、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従いアゾナン－２－オンより合成された９－メトキシ－３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン（０．８０ｇ）及びトリエチルアミン（０．７１ｍｌ）を加えた後、同温で１８時間撹拌した。反応の進行が遅いため、９－メトキシ－３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン（０．２９ｇ）及びトリエチルアミン（０．５３ｍｌ）を加え、さらに７２時間撹拌した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：３０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３，４，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－２Ｈ－アゾニン－９－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩及び不純物の混合物０．２８ｇを無色無定形固体として得た。

次いで、この混合物を３Ｎ 塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、５０℃で６時間撹拌した後、室温で６１時間放置し、５０℃でさらに７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２３％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（２ｍｌ）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．０９ｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m),

7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

実施例９３

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１０１１）

実施例５９（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（５３３ｍｇ）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第１０巻、第２６４５頁（１９９９年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い２－オキサゾリドンより合成された２－エトキシー４，５－ジヒドロオキサゾール（２３５ｍｇ）及びトリエチルアミン（０．４３ｍｌ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２２％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．３６ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２７８ｍｇ（収率４７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, M+-2HCl) : 570.

実施例９４

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニ

ル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１０２９）

実施例９３で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（２７２ｍｇ）を３Ｎ塩酸（１０ｍｌ）に溶解し、６０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（４ｍｌ）に溶解した後、これを減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物２０９ｍｇ（収率８０％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

実施例９７

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例示化合物番号１４６２）

（ａ）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３１で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４１ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）及びエタノール（２５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓

をして室温で１０時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２５ｇを水１０ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４７ｍｌ）を加えた後、室温で８時間放置した。反応液に４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製することにより、標記化合物１．００ｇ（収率７５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

（ｂ） N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

実施例９７（ａ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２７ｇ）をエタノール（５０ｍｌ）に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．７３ｇ）及びトリエチルアミン（２．１０ｍｌ）を加え、同温で４時間撹拌した後、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．７３ｇ）及びトリエチルアミン（２．１０ｍｌ）を加え、さらに一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：２０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．８０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６０ｇ（収率３７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m),

2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1354, 1161.

実施例９８

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１４８４）

実施例９７（ｂ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－N－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４７ｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、７０℃で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（２．５ｍｌ）に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．３９ｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1352, 1158.

実施例９９

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩　（例

示化合物番号１４７２）

（a） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３２で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（４．３０ｇ）をジクロロメタン（３５ｍｌ）及びエタノール（３５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．８０ｇを水５ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（１．８０ｍｌ）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製することにより標記化合物２．２０ｇ（収率５８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

（b） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3Ｈ－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　2塩酸塩

実施例９９（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２０ｇ）をエタノール（４０ｍｌ）

に溶解し、室温でオーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシー３，４－ジヒドロー２Ｈ－ピロール（０．６４ｇ）及びトリエチルアミン（１．８０ｍｌ）を加え、同温で１時間撹拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１５％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（１．６０ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．４０ｇ（収率２６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

実施例１００

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩　（例示化合物番号１４９４）

実施例９９（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－フルオロ－２－（Ｚ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（０．２７ｇ）を３Ｎ 塩酸（２０ｍｌ）に溶解し、７０℃で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（１．２ｍｌ）に溶解し、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．２０ｇ（収率７７％）を無色無定形固体として　た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

実施例１０１

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物番号１３８４）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩

参考例１３４で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］メタンスルホンアミド（１．０１ｇ）をジクロロメタン（７．５ｍｌ）及びエタノール（７．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２４ｇを水３ｍｌに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４３ｍｌ）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１.０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（２ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．９５ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

（b） N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩

実施例１０１（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩（０．９５ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．５２ｇ）及びトリエチルアミン（１．２０ｍｌ）を加え、同温で一晩放置した後、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．１７ｇ）及びトリエチルアミン（０．２４ｍｌ）を加え、さらに６時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（４ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．６７ｇ（収率６３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1334, 1151.

実施例１０２

N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３H－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物番号１４０６）

（a）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩

参考例１３５で得られたN－［４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド（１．０８g）をジクロロメタン（８ml）及びエタノール（８ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、塩化水素を通じた後、密栓をして室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエタノール（１６ml）に溶解し、塩化アンモニウム水溶液（０．２６gを水３mlに溶解）及び２８％アンモニア水（０．４６ml）を加えた後、室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ml）及び４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、再び減圧下濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（１０ml）に溶解し、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２ml）を加えた後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物０．６８g（収率６４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

（b）　N－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３

－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩

実施例１０２（ａ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］エタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．６８ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で、オーガニック・プレパレーション・アンド・プロシージャーズ・インターナショナル、第２４巻、第１４７頁（１９９２年）[Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992)]に記載の方法に従い２－ピロリジノンより合成された５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．３６ｇ）及びトリエチルアミン（０．８５ｍｌ）を加え、同温で一晩放置した後、５－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロール（０．１９ｇ）及びトリエチルアミン（０．３４ｍｌ）を加え、さらに５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にエタノール（１０ｍｌ）及び４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（４ｍｌ）を加えた後、再び減圧下濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：１０％アセトニトリル／水）で精製し、得られた無定形固体を１Ｎ 塩酸（８ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．５６ｇ（収率７３％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1671, 1331, 1146.

実施例１０３

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩　（例示化合物　号１２１１）

実施例１０１（ａ）で　られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－

プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド（0．32g）をメタノール（15ml）に溶解し、室温で、ヨーロピアン・ジャーナル．オブ・オーガニック・ケミストリー、第10巻、第2645頁（1999年）[Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999)]に記載の方法に従い2－オキサゾリドンより合成された2－エトキシー4，5－ジヒドロオキサゾール（0．21g）及びトリエチルアミン（0．56ml）を加え、同温で2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（2.0ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させることにより、標記化合物0．11g（収率26%）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1686, 1334, 1151.

実施例104

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－［1－（4，5－ジヒドロチアゾール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　2塩酸塩　（例示化合物番号1269）

実施例101（a）で得られたN－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カルバモイル－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］メタンスルホンアミド（0．32g）をテトラヒドロフラン（3ml）、1，4－ジオキサン（3ml）及び水（3ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、2－クロロイソチオシアネート（0．05ml）及びトリエチルアミン（0．07ml）を加え、室温で1．5時間攪拌した後、一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を分取HPLC（YMC-Pack ODS-A; YMC、溶出溶媒：12%アセトニトリル／水）で精製した。得られた無定形固体を1N 塩酸（1．2ml）に溶解した後、減圧下濃縮乾固させるこ

とにより、標記化合物０．１５ｇ（収率５９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1632, 1333, 1151.

実施例１０５

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－［３－（エトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

４－ニトロフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸エチル（０．７０ｍｌ）及びピリジン（０．７０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、飽和硫酸水素カリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、４－ニトロフェニル炭酸エチル１．４４ｇ（収率９５％）を白色固体として得た。

実施例１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４２ｇ）を水（５ｍｌ）に溶解し、４－ニトロフェニル炭酸エチルのジクロロメタン溶液（０．１４ｇをジクロロメタン５ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１１ｇ）を加えた後、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝１／１）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、１Ｎ 塩酸（１．４ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、

凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．３６ｇ（収率７８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 及び 4.87 (計 1H, 各 m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

実施例１０６

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－［３－（イミノ）（４－メトキシフェノキシカルボニルアミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩

４－メトキシフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－メトキシフェニル（１．２５ｍｌ）及びピリジン（０．７２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮乾固させることにより、二炭酸ビス（４－メトキシフェニル）２．３７ｇ（収率定量的）を白色固体として得た。

実施例１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ビス（４－メトキシフェニル）のジクロロメタン溶液（０．２２ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１４ｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に水及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン

／エタノール＝５／２）で精製した。得られた無定形固体をエタノール（５ｍｌ）に溶解し、１Ｎ 塩酸（１．６ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．４２ｇ（収率６７％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 及び 4.85 (計 1H, 各 m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

実施例１０７

<u>Ｎ－［３－［３－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル</u>

実施例１で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．４３ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ジ（ｔ－ブチル）のジクロロメタン溶液（０．１５ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．１２ｇ）を加えた後、室温で５時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝５／１）で精製することにより、標記化合物０．３６ｇ（収率８１％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s),

4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1655, 1365, 1163.

実施例１０８

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－［３－（４－フルオロフェノキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

４－フルオロフェノール（２．００ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－フルオロフェニルのジクロロメタン溶液（２．３５ｍｌをジクロロメタン５ｍｌに溶解）及びピリジン（１．５９ｍｌ）を滴下した後、室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、二炭酸ビス（４－フルオロフェニル）４．２５ｇ（収率９５％）を白色固体として得た。

実施例１で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－クロロ－４－［１－メチルピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩（０．５０ｇ）を水（１０ｍｌ）に溶解し、二炭酸ビス（４－フルオロフェニル）のジクロロメタン溶液（０．２０ｇをジクロロメタン１０ｍｌに溶解）及び炭酸水素ナトリウム（０．２０ｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／エタノール＝１／１）で精製することにより、標記化合物０．４７ｇ（収率８５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H,

q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1668, 1355, 1162.

実施例１０９

N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－［３－（エトキシカルボニルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩

実施例１０１（ｂ）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．２３ｇ）をジクロロメタン（４．５ｍｌ）及びN，N－ジメチルホルムアミド（１．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、実施例１０５で得られた４－ニトロフェニル炭酸エチル（０．１０ｇ）及びトリエチルアミン（０．１６ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。得られた油状物質をエタノール（２ｍｌ）に溶解し、４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮乾固させた。得られた無定形固体をジクロロメタンを加えた後、１Ｎ 塩酸で抽出し、水層を減圧下濃縮乾固させた。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２０ｇ（収率８４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-

7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754, 1667, 1334, 1151.

実施例１１０

N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－［３－（イミノ）（ピバロイルアミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（b）で得られたN－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド ２塩酸塩（０．２０ｇ）をジクロロメタン（２．５ｍｌ）及びアセトニトリル（２．５ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、ピバリン酸４－ニトロフェニル（０．０９ｇ）及びトリエチルアミン（０．２３ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加えた後、１Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製することにより、標記化合物０．１７ｇ（収率８６％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.52 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例１１１

N－［３－［３－（ベンゾイルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（E）－プロペニル］－N－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロ

ールー２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．３０ｇ）をジクロロメタン（４ｍｌ）及びアセトニトリル（４ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、安息香酸４－ニトロフェニル（０．１５ｇ）及びトリエチルアミン（０．２８ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、０．５Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。これを水に溶解し、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．２４ｇ（収率７５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.36 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

実施例１１２

Ｎ－［３－［３－（アセチルアミノ）（イミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド　２塩酸塩（０．２９ｇ）をジクロロメタン（３ｍｌ）及びアセトニトリル（３ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、酢酸４－ニトロフェニル（０．０９ｇ）及びトリエチルアミ

ン（０．２６ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、０．５Ｎ 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５０／０～４７／３）で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物０．１６ｇ（収率５８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.50 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

実施例１１３

Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－Ｎ－［３－［３－（イミノ）（４－メトキシフェノキシカルボニルアミノ）メチルフェニル］－２－（Ｅ）－プロペニル］メタンスルホンアミド

４－ニトロフェノール（１．００ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸４－メトキシフェニル（１．１０ｍｌ）及びピリジン（０．６４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで得られた白色固体をヘキサンで濾取することにより、炭酸（４－メトキシフェニル）（４－ニトロフェニル）１．７２ｇ（収率８３％）を白色固体として た。

実施例１０１（ｂ）で得られたＮ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－カルバモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］メタンスルホンアミド ２塩酸塩（０．２９ｇ）をジクロロメタン（３．５ｍｌ）及びアセトニトリル（３．５ｍ

1）の混合溶媒に溶解し、炭酸（4－メトキシフェニル）（4－ニトロフェニル）（0．15g）及びトリエチルアミン（0．27ml）を加えた後、室温で1．5時間撹拌した。反応液にジクロロメタンを加え希釈した後、0．5N 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝20／0～19／1）で精製した。これを水に溶解した後、凍結乾燥に付すことにより、標記化合物0．23g（収率69％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.51 (1H, d, J=15.5), 6.91 (2H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.13 (2H, d, J=8.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

参考例1

3－シアノ桂皮アルデヒド

3－シアノベンズアルデヒド（4．5g）をトルエン（200ml）に溶解し、トリフェニルホスホラニリデンアセトアルデヒド（13．6g）を加えた後、70℃で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製した後、さらにトルエン及びヘキサンから再結晶化させることにより、標記化合物3．09g（収率57％）を淡黄色針状結晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

参考例2

3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール

参考例1で　られた3－シアノ桂皮アルデヒド（3．00g）をジクロロメタン（3

0ml）及びエタノール（70ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（1．32g）及び塩化セリウム（2．49g）を加えた後、同温で1．5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物3．27g（収率定量的）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

参考例3

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン

1－t－ブトキシカルボニル－4－ヒドロキシピペリジン（3．32g）、2－クロロ－4－ニトロフェノール（2．36g）及びトリフェニルホスフィン（5．11g）をジクロロメタン（60ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（3．10ml）を滴下した後、室温で18時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／2）で精製することにより、標記化合物3．90g（収率76％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例4

3－クロロ－4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例3で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン（1．50g）を90％ギ酸（4．00g）に懸濁し、

３７％ホルマリン（２．５０ｇ）を加え、１００℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．１２ｇ（収率９８％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例５

３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例４で得られた３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（８．４８ｇ）を酢酸（２００ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１８．５９ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで５回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１）で精製することにより、標記化合物６．９５ｇ（収率９２％）を赤褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例６

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５で得られた３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（６．９５ｇ）をジクロロメタン（１５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（３．８８ｍｌ）及びピリジン（４．６７ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで３回抽出した後、抽出液を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１～１／１）で精製することにより、標記化合物９．１２ｇ（収率８１％）を褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例７

N－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３．３０ｇ）、参考例６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７．３７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．９３ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．４９ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／３～２／１）で精製することにより、標記化合物７．２９ｇ（収率７３％）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

参考例８

３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例３で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（７．９１ｇ）をジオキサン（８０ｍｌ）に溶解し、室温で４Ｎ 塩化水素ジオキサン溶液（７０ｍｌ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を水に溶解し、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物８．０６ｇ（収率定量的）を淡黄色針状結晶として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例９

<u>４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン</u>

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をピリジン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、無水酢酸（０．５５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．０５ｇ（収率９０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例１０

<u>４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン</u>

参考例９で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．０５ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．０９ｇ）を加え、同温で１０時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで５回抽出した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１５／１）で精製することにより、標記化合物０．８２ｇ（収率８６％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１１

<u>３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン</u>

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（２３０ｍｇ）をテトラヒドロフラン（５ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、参考例１０で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリンのテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液を滴下した後、３．５時間加熱還流した後、水素化リチウムアルミニウム（１１５ｍｇ）を加え、さらに２時間加熱還流した。反応液を冷却した後、硫酸ナトリウム･１０水和物を加え、さらに室温で一晩撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝３／１～１／２）で精製することにより、標記化合物４４８ｍｇ（収率５８％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１２

<u>Ｎ－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル</u>

参考例１１で得られた３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（８５３ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４５ｍｌ）及びピリジン（０．５４ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した後、有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１１１３ｍｇ（収率８２％）を黄褐色無定形固体として た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例１３

N－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４８ｇ）、参考例１２で得られたN－［３－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８７ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５１ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／３～１／１）で精製することにより、標記化合物１．２４ｇ（収率８３％）を橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例１４

３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．50g）をアセトン（20ml）に懸濁し、氷冷下、酢酸（0．33ml）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（0．18g）を加えた後、室温で4．5時間撹拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム（0．18g）を加え、3時間撹拌した後、酢酸（0．33ml）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（0．18g）を加えた後、さらに室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物1．36g（収率78%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例15

3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン

参考例14で得られた3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．36g）を酢酸（30ml）に溶解し、室温ですず粉末（2．70g）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物0．99g（収率81%）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例16

N－［3－クロロ－4－（1－イソプロピルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１５で得られた３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（９８５ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４９ｍｌ）及びピリジン（０．５９ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～３／１）で精製することにより、標記化合物１０９４ｍｇ（収率７１％）を橙色無定形固体として た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例１７

N－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４６ｇ）、参考例１６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／２～１／１）で精製することにより、標記化合物１．１７ｇ（収率８０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H,

t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例１８

4－（1－プチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．５０ｇ）及びプチルアルデヒド（1．０4ｍｌ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、酢酸（0．３３ｍｌ）及びシアノ水素化ほう素ナトリウム（0．１８ｇ）を加えた後、室温で3時間撹拌した後、シアノ水素化ほう素ナトリウム（0．１８ｇ）を加えた後、さらに室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／ジクロロメタン＝１／２０）で精製することにより、標記化合物0．８８ｇ（収率４８％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例１９

4－（1－プチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロアニリン

参考例１８で得られた4－（1－プチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン（1．４８ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（2．８１ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～３／１）で精製することにより、標記化合物1．０９ｇ（収率８２％）を褐色油状物質として た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H,

m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例２０

N－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１９で得られた４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．０９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．５２ｍｌ）及びピリジン（０．６２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～９／１）で精製することにより、標記化合物１．４１ｇ（収率８４％）を褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例２１

N－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた3.－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５７ｇ）、参考例２０で得られたN－［４－（１－ブチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．４１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、

アゾジカルボン酸ジエチル（０．６０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／酢酸エチル＝１／２０～１／１０）で精製することにより、標記化合物１．１７ｇ（収率６３％）を黄褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例２２

<u>４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン</u>

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ベンジルブロマミド（０．５６ｍｌ）及び炭酸カリウム（０．８１ｇ）を加えた後、室温で５時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝２／５～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物１．０２ｇ（収率７５％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例２３

<u>４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン</u>

参考例２２で得られた４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（１．０２ｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１．７５ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残

渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物０．７８ｇ（収率８４％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

参考例２４

N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２３で得られた４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（７８０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３５ｍｌ）及びピリジン（０．４０ｍｌ）を滴下した後、室温で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２５／２）で精製することにより、標記化合物１０１８ｍｇ（収率８９％）を黄褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

参考例２５

N－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エ

チル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．３６ｇ）、参考例２４で得られたＮ－［４－（１－ベンジルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．６９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４０ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．５３ｇ（収率定量的）を黄褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例２６

３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９５７ｍｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、フェネチルブロミド（０．６１ｍｌ）及び炭酸カリウム（７７０ｍｇ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／５～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物９３６ｍｇ（収率７０％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例２７

３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例２６で得られた３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９３６ｍｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１５４０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物７２０ｍｇ（収率８４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

参考例２８

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２７で得られた３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（７２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３１ｍｌ）及びピリジン（０．３５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２５／２）で精製することにより、標記化合物９３６ｍｇ（収率８９％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m),

1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例２９

N－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３２５ｍｇ）、参考例２８で得られたN－［３－クロロ－４－（１－フェネチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（９３６ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６１０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／２～酢酸エチルのみ）で精製することにより、標記化合物１０１３ｍｇ（収率８４％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例３０

３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．６８ｇ）、ブロモベンゼン（１．９７ｇ）、２－（ジ－ｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル（０．６２ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０．９５ｇ）、及びｔ－ブトキシナトリウム（１．２０ｇ）をトルエン（３０ｍｌ）に懸濁し

た後、８０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製することにより、標記化合物１．８６ｇ（収率５４％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

参考例３１

３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例３０で得られた３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．８６ｇ）を酢酸（３５ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（３．３２ｇ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．６９ｇ（収率定量的）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0) 7.23-7.29 (2H, m).

参考例３２

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例３１で得られた３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１．６９ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．１５ｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液及びピリジン（０．５０ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝２／３）で精製することにより、標記化合物２．２３ｇ（収率８８％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例３３

N－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４１ｇ）、参考例３２で得られたN－［３－クロロ－４－（１－フェニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８７ｇ）をジクロロメタン（２５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５２ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ジクロロメタン＝１／１２）で精製することにより、標記化合物１．４５ｇ（収率９５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

参考例３４

3－クロロ－4－（1－メトキシカルボニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．00g）をN，N－ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解し、氷冷下、ブロモ酢酸メチル（0．43ml）及び炭酸カリウム（0．81g）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物1．16g（収率90％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

参考例35

3－クロロ－4－（1－メトキシカルボニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン

参考例34で得られた3－クロロ－4－（1－メトキシカルボニルメチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．16g）を酢酸（30ml）に溶解し、室温ですず粉末（2．09g）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝25／1）で精製することにより、標記化合物0．79g（収率75％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例３６

N－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例３５で得られた３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（０．７９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３７ｍｌ）及びピリジン（０．４３ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．０６ｇ（収率８９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例３７

N－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．３９ｇ）、参考例３６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メトキシカルボニルメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０６ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．７４ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物１．７０ｇ（収率定量的）を黄色油状物質として　た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

参考例３８

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０で得られた４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（６５０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３３ｍｌ）及びピリジン（０．３９ｍｌ）を滴下した後、室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物７７３ｍｇ（収率７６％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

参考例３９

N－［４－（１－アセチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３２３ｍｇ）、参考例３８で得られたN－［４－（１－アセチルピペリジン－４－

イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（773mg）及びトリフェニルホスフィン（581mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．34ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルのみ～酢酸エチル／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物733mg（収率71％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

参考例40

4－（1－カルバモイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（500mg）をN，N－ジメチルアセトアミド（10ml）に溶解し、氷冷下、シアン酸カリウム（790mg）を加え、室温で一晩撹拌した後、シアン酸カリウム（790mg）を加え、40℃で一晩撹拌した後、4N塩化水素ジオキサン溶液（1．0ml）を加え、さらに室温で1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物523mg（収率88％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例41

4－（1－カルバモイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロアニリン

参考例40で　られた4－（1－カルバモイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－

クロロニトロベンゼン（１．２５ｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．４７ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）で精製することにより、標記化合物０．９１ｇ（収率８１％）を淡橙色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例４２

Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４１で得られた４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（９０７ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４５ｍｌ）及びジイソプロピルエチルアミン（０．８８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、クロロスルホニル酢酸エチル（０．０５ｍｌ）を加え、さらに室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～２０／１）で精製することにより、標記化合物８０９ｍｇ（収率５７％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

参考例４３

Ｎ－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］

－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例2で得られた3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペン－1－オール（322mg）、参考例42で得られたN－［4－（1－カルバモイルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（809mg）及びトリフェニルホスフィン（610mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．36ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物1015mg（収率94％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

参考例44

3－クロロ－4－（1－メタンスルホニルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．00g）をジクロロメタン（20ml）に懸濁し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（0．33ml）及びトリエチルアミン（1．09ml）を加えた後、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／1）で精製することにより、標記化合物0．96g（収率73％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

参考例４５

3－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン

参考例４４で得られた３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（９５５ｍｇ）を酢酸（３０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１６９０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝５／３）で精製することにより、標記化合物７３７ｍｇ（収率８５％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

参考例４６

N－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４５で得られた３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（７３７ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３３ｍｌ）及びピリジン（０．３９ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝３／２）で精製することにより、標記化合物８０５ｍｇ（収率７３％）を桃色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

参考例４７

N－［４－（１－カルバモイルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（２９６ｍｇ）、参考例４６で得られたN－［３－クロロ－４－（１－メタンスルホニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８０５ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５６０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３３ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物８３５ｍｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例４８

３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（３．００ｇ）をピリジン（３０ｍｌ）に懸濁し、室温で２－ブロモピリジン（１．２５ｍｌ）を加えた後、１５０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）で精製することにより、標記化合物０．８０ｇ（収率２

0％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

参考例４９

3－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例４８で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（７９６ｍｇ）を酢酸（４０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１４２０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製することにより、標記化合物６８０ｍｇ（収率９４％）を淡赤紫色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５０

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例４９で得られた３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（６８０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３２ｍｌ）及びピリジン（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減

圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）で精製することにより、標記化合物８５８ｍｇ（収率８５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５１

N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（３１６ｍｇ）、参考例５０で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８５８ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５９０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物１１００ｍｇ（収率９８％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

参考例５２

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベン

ゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（2．72g）、3－ブロモピリジン（2．01g）、2－（ジ－t－ブチルホスフィノ）ビフェニル（0．32g）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0．49g）、及びt－ブトキシナトリウム（1．22g）をトルエン（30ml）に懸濁した後、70℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ去し、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物1．56g（収率44％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

参考例53

3－クロロ－4－［1－（3－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ］アニリン

参考例52で得られた3－クロロ－4－［1－（3－ピリジル）ピペリジン－4－イルオキシ］ニトロベンゼン（1．54g）を酢酸（30ml）に溶解し、室温ですず粉末（2．74g）を加え、同温で1時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物1．39g（収率99％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0),

7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

参考例５４

N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５３で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（１．３８ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．９３ｇ）のジクロロメタン（５ｍｌ）溶液及びピリジン（０．３７ｍｌ）を滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．６１ｇ（収率７８％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H,s).

参考例５５

N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（２９４ｍｇ）、参考例５４で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８４０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６３０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝９７／３）で精製することにより、標記化合物２０

６０ｍｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

参考例５６

<u>３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン</u>

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（３．００ｇ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、室温で４－ブロモピリジン（２．５０ｇ）及びＮ－メチルモルホリン（５．１４ｍｌ）を加えた後、１５０℃で７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．２７ｇ（収率３３％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

参考例５７

<u>３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン</u>

参考例５６で得られた３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（１．２６ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（２．２４ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～１／１）で精製することにより、標記化合物０．８５ｇ（収率７４％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

参考例５８

N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例５７で得られた３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（８５４ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．４０ｍｌ）及びピリジン（０．４５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで２回抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝５／１～２／１）で精製することにより、標記化合物８８８ｍｇ（収率７０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

参考例５９

N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３２７ｍｇ）、参考例５８で得られたＮ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８８７ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３６ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物６３７ｍｇ（収率５５％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

参考例６０

<u>３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン</u>

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（２．５０ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、室温で２－クロロピリミジン（１．１２ｇ）を加えた後、３０℃で８時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物及び２－クロロピリミジンの混合物を　た。これにジクロロメタンを加え、不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物１．２９ｇ（収率３９％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

参考例６１

3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］アニリン

参考例60で得られた3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］ニトロベンゼン（1．29g）を酢酸（40ml）に溶解し、室温ですず粉末（2．28g）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）で精製することにより、標記化合物1．01g（収率86％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

参考例62

N－［3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例61で得られた3－クロロ－4－［1－（2－ピリミジル）ピペリジン－4－イルオキシ］アニリン（1．01g）をジクロロメタン（30ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．47ml）及びピリジン（0．53ml）を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1．29g（収率85％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

参考例６３

N－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４７ｇ）、参考例６２で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（２－ピリミジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．８９ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、標記化合物１．５９ｇ（収率９４％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

参考例６４

３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（１．００ｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（２０ｍｌ）に溶解し、室温で３－（ブロモメチル）ピリジン 臭化水素酸塩（１．０８ｇ）及び炭酸カリウム（１．０８ｇ）を加えた後、同温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶

出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２５／１）で精製することにより、標記化合物０．９８ｇ（収率７２％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

参考例６５

3－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン

参考例６４で得られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］ニトロベンゼン（９８０ｍｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１６７０ｍｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで３回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物８７４ｍｇ（収率９８％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

参考例６６

Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例６５で　られた３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］アニリン（８７４ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷

冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．３９ｍｌ）及びピリジン（０．４４ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物７７０ｍｇ（収率６０％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

参考例６７

N－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（２７５ｍｇ）、参考例６６で得られたN－［３－クロロ－４－［１－（３－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（７７０ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（５２０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．３０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物９４９ｍｇ（収率９５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0,

2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

参考例６８

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロアニリン

参考例３で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン（２．４０ｇ）を酢酸（５０ｍｌ）に溶解し、室温で亜鉛粉末（５．６０ｇ）を４回に分けて加え、同温で２時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物１．９９ｇ（収率８７％）を橙色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

参考例６９

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例６８で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロアニリン（１．５０ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７４ｍｌ）及びピリジン（０．５６ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．１９ｇ（収率５４％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

参考例７０

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．４０ｇ）、参考例６９で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．７９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５０ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物１．２０ｇ（収率７８％）を淡赤色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

参考例７１

N－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７０で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．２５ｇ）をエタノール（１５ｍｌ）に溶解し、室温で4N 塩化水素ジオキサン溶液（１５ｍｌ）を加えた後、同温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１．１０ｇ（収率定量的）を淡黄色油状

物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

参考例７２

N－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジルメチル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７１で得られたN－［４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（１．１０ｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）に溶解し、室温で４－（ブロモメチル）ピリジン 臭化水素酸塩（０．５９ｇ）及び炭酸カリウム（０．５９ｇ）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１）で精製することにより、標記化合物０．９７ｇ（収率７５％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

参考例７３

2－（2－ブロモエチル）ピリジン

2－ピリジンエタノール（1．00ml）をテトラヒドロフラン（20ml）に溶解し、室温で、トリフェニルホスフィン（3．51g）及び四臭化炭素（4．44g）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をろ去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／3）で精製することにより、標記化合物1．30g（収率78%）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

参考例74

3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］ニトロベンゼン

参考例8で得られた3－クロロ－4－（ピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（1．50g）をN，N－ジメチルホルムアミド（30ml）に溶解し、室温で、参考例73で得られた2－（2－ブロモエチル）ピリジン（1．30g）及び炭酸カリウム（1．21g）を加えた後、同温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1～5／1）で精製することにより、標記化合物1．57g（収率74%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例75

3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］アニリン

参考例74で得られた3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］ニトロベンゼン（1．57g）を酢酸（50ml）に溶解し、室温ですず粉末（2．58g）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1．26g（収率87％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m], 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

参考例76

N－［3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例75で得られた3－クロロ－4－［1－［2－（2－ピリジル）エチル］ピペリジン－4－イルオキシ］アニリン（1．26g）をジクロロメタン（30ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．54ml）及びピリジン（0．61ml）を滴下した後、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1～5／1）で精製することにより、標記化合物1．50g（収率82％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s),

4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

参考例７７

N－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５２ｇ）、参考例７６で得られたN－［３－クロロ－４－［１－［２－（２－ピリジル）エチル］ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．５０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．９８ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５７ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３０／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．７３ｇ（収率８９％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

参考例７８

３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例８で得られた３－クロロ－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン（４．００ｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（７０ｍｌ）に溶解し、室温で、シ

クロペンチルブロミド（1．96ml）及び炭酸カリウム（3．23g）を加えた後、100℃で7時間撹拌した。反応の進行が遅いため、シクロペンチルブロミド（0．70ml）を加えた後、さらに100℃で2時間、120℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝30／1～10／1）で精製することにより、標記化合物2．35g（収率46％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

参考例79

3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン

参考例78で得られた3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（2．35g）を酢酸（50ml）に溶解し、室温ですず粉末（4．29g）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで5回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝5／1～1／1）で精製することにより、標記化合物1．97g（収率92％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

参考例80

N－［3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニ

ル］スルファモイル酢酸エチル

参考例７９で得られた３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）アニリン（１．９７ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．９４ｍｌ）及びピリジン（１．０８ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝２５／１～１０／１）で精製することにより、標記化合物１．０９ｇ（収率３７％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

参考例８１

Ｎ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．３９ｇ）、参考例８０で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１－シクロペンチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．０９ｇ）及びトリフェニルホスフィン（０．７７ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４５ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物１．３０ｇ（収率９１％）を黄褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m),

2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

参考例８２

1－t－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン エチレン ケタール

４－ピペリドン エチレン ケタール（９．６ｇ）をアセトン（１００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ジ t－ブチルジカーボネート（１６．０ｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、１－t－ブトキシカルボニル－４－ピペリドン エチレン ケタール（１７．４ｇ）を淡黄色固体として得た。

次いで、これをエーテル（２００ｍｌ）に溶解し、－７８℃で、N, N, N', N'－テトラメチルエチレンジアミン（１３．０ｍｌ）及び１N sｅｃ－ブチルリチウム（シクロヘキサン及びヘキサン混合溶液）（８８．０ｍｌ）を滴下した後、－３０℃で３０分間撹拌した。反応液を再び－７８℃まで冷却した後、ヨウ化メチルを加え、室温で３時間撹拌した。反応液に水を注いだ後、エーテルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝９／１）で精製することにより、標記化合物６．０ｇ（収率３４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

参考例８３

1－t－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン

参考例８２で得られた１－t－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン エチレン ケタール（６．００ｇ）をアセトン（１５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、ｐ－トルエンスルホン酸 １水和物（４．４０ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応液を

酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物２．４０ｇ（収率４８％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

参考例８４

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（１．３０ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、参考例８３で得られた１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチル－４－ピペリドン（２．４０ｇ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・１０水和物を加え、さらに室温で１時間撹拌した。不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物の低極性化合物０．９５ｇ（収率３９％）及び高極性化合物１．０２ｇ（収率４２％）をそれぞれ黄色油状物質として得た。

高極性化合物の ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

低極性化合物の ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

参考例８５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニル－２－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－クロロニトロベンゼン

参考例８４で得られた１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシ－２－メチル

ピペリジンの高極性化合物（1．02g）、2－クロロ－4－ニトロフェノール（0．83g）及びトリフェニルホスフィン（1．62g）をジクロロメタン（60ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．97ml）を滴下した後、室温で8時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（1．62g）及びアゾジカルボン酸ジエチル（0．97ml）を加え、さらに室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製することにより、標記化合物1．15g（収率76%）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2:05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

参考例86

3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン

参考例85で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニル－2－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－クロロニトロベンゼン（1．15g）を90%ギ酸（3．10g）に懸濁し、37%ホルマリン（2．50g）を加え、100℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1）で精製することにより、標記化合物0．80g（収率90%）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

参考例87

3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン

参考例86で得られた3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（800mg）を酢酸（20ml）に溶解し、室温ですず粉末（1700mg）を加え、同温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物690mg（収率96%）を赤褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

参考例88

N－［3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例87で得られた3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン（690mg）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．40ml）及びピリジン（0．25ml）を滴下した後、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝9／1～3／1）で精製することにより、標記化合物800mg（収率73%）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

参考例89

N－［3－クロロ－4－（1，2－ジメチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸

エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（３２０ｍｇ）、参考例８８で得られたＮ－［３－クロロ－４－（１，２－ジメチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（８００ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（６８０ｍｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．４０ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝４／１～ジクロロメタン／メタノール＝９／１）で精製することにより、標記化合物１１００ｍｇ（収率定量的）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

参考例９０

インドリジン－７－オール

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム（２．３０ｇ）をテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、ヘテロサイクルズ，第４３巻，第１３９１頁（１９９６年）［Heterocycles, 43, 1391 (1996)］に記載の方法に従い４，４－ジエトキシブチルアミン及びジエチル １，３－アセトンジカルボキシレートより合成されたインドリジン－７－オン（２．８０ｇ）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液に硫酸ナトリウム・１０水和物を加え、さらに室温で１時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、標記化合物１．７０ｇ（収率５９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80

(2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

参考例９１

３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン

２－クロロ－４－ニトロフェノール（５．２ｇ）をN，N－ジメチルホルムアミド（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、メトキシメトキシクロリド（２．７ｍｌ）及びトリエチルアミン（５．０ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、３－クロロ－４－メトキシメトキシニトロベンゼン（８．１ｇ）を黄色油状物質として得た。

次いで、これをアセトン（１００ｍｌ）及び水（１００ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、室温で、亜鉛粉末（９．８ｇ）及び塩化アンモニウム（８．０ｇ）を加えた後、６０℃で４０分間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物５．４ｇ（収率９６％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

参考例９２

Ｎ－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例９１で得られた３－クロロ－４－メトキシメトキシアニリン（５．４ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（４．７ｍｌ）及びピリジン（２．９ｍｌ）を滴下した後、室温で３０分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物８．０ｇ（収率８２％）を赤褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

参考例９３

N－［３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（１．６ｇ）、参考例９２で得られたN－（３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（３．４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（３．２ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を滴下した後、室温で４０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１９／１）で精製することにより、標記化合物３．９ｇ（収率８１％）を黄色油状物質として た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例９４

N－［３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９３で得られたN－［３－クロロ－４－メトキシメトキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（３．９ｇ）を酢酸エチル（５０ｍｌ）及びジオキサン（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、４N 塩化水素ジオキサン溶液（２５ｍｌ）を加えた後、室温で一晩撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物３．６ｇ（収率定量的）を黄色油状物質として

た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例９５

N－［３－クロロ－４－（インドリジン－７－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９４で得られたN－［３－クロロ－４－ヒドロキシフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０ｇ）、参考例９０で得られたインドリジン－７－オール（１．７ｇ）及びトリフェニルホスフィン（３．２ｇ）をジクロロメタン（６０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間撹拌した。反応の進行が遅いため、トリフェニルホスフィン（３．２ｇ）及びアゾジカルボン酸ジエチル（１．９ｍｌ）を加えた後、さらに同温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２／１）で精製することにより、標記化合物０．６ｇを橙色油状物質の不純物混入物として得た。

参考例９６

N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

４－メトキシメトキシアニリン（２０．９ｇ）をジクロロメタン（４００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１８．０ｍｌ）及びピリジン（３３ｍｌ）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物２８．０ｇ（収率６７％）を褐色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s),

4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

参考例９７

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５３ｇ）、参考例９６で得られたN－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１．００ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．１２ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６６ｍｌ）を滴下した後、室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．３８ｇ（収率９４％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

参考例９８

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル

参考例９７で得られたN－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－メトキシメトキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（１０．７ｇ）を酢酸エチル（１２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、４N 塩化水素酢酸エチル溶液（８０ｍｌ）を加えた後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物９．１ｇ（収率９５％）を黄色油状物質として　た。

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

参考例９９

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例９８で得られたN－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－（４－ヒドロキシフェニル）スルファモイル酢酸エチル（７００mg）、４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン（４１０mg）及びトリフェニルホスフィン（９２０mg）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５５ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応の進行が遅いため、４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン（４１０mg）、トリフェニルホスフィン（９２０mg）及びアゾジカルボン酸ジエチル（０．５５ml）を加えた後、さらに同温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝２／１～１／１）で精製することにより、標記化合物６９０mg（収率７９％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

参考例１００

４－（１－t－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン

１－t－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（１．４５g）、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー，第６３巻，第４１９９頁（１９９８年）［J. Org.

Chem., 63, 4199 (1998)]に記載の方法に従い3－トリフルオロメチルニトロベンゼンより合成された2－トリフルオロメチル－4－ニトロフェノール（1．38g）及びトリフェニルホスフィン（2．27g）をジクロロメタン（65ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（1．4ml）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物2．28g（収率88％）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

参考例101

4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルニトロベンゼン

参考例100で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルニトロベンゼン（2．45g）を90％ギ酸（8．80g）に懸濁し、37％ホルマリン（5．50g）を加え、100℃で6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製することにより、標記化合物1．82g（収率95％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

参考例102

4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルアニリン

参考例１０１で得られた４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルニトロベンゼン（１．８２ｇ）をエタノール（３０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．１８ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４．５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～１／１）で精製することにより、標記化合物１．５５ｇ（収率９５％）を淡褐色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例１０３

N－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０２で得られた４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルアニリン（１．５５ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．７６ｍｌ）及びピリジン（０．９１ｍｌ）を滴下した後、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／１～５／１）で精製することにより、標記化合物２．３９ｇ（収率定量的）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

参考例１０４

N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］－N－［４－（１－

メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（５００ｍｇ）、参考例１０３で得られたＮ－［４－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１３３３ｍｇ）及びトリフェニルホスフィン（９９０ｍｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．５８ｍｌ）を滴下した後、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１５／１）で精製することにより、標記化合物７５５ｍｇ（収率４３％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

参考例１０５

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）ニトロベンゼン

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（５０．１ｇ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（１０．５ｇ）を加え、同温で３０分間撹拌した後、４－フルオロニトロベンゼン（４２．２ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１００ｍｌ）溶液を滴下し、さらに室温で一晩撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１３／７）で精製することにより、標記化合物７５．１ｇ（収率９３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

参考例１０６

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン

参考例１０５で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）ニトロベンゼン（１１．９ｇ）をメタノール（１００ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（１．９ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）で精製することにより、標記化合物１０．７ｇ（収率９９％）を淡赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

参考例１０７

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１０６で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）アニリン（４．３９ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．４ｍｌ）及びピリジン（２．４ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物４．９６ｇ（収率７５％）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

参考例１０８

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．８０ｇ）、参考例１０７で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．２１ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．７０ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．０ｍｌ）を滴下した後、同温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１０／１）で精製することにより、標記化合物２．１５ｇ（収率７４％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

参考例１０９

<u>４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルニトロベンゼン</u>

１－ｔ－ブトキシカルボニル－４－ヒドロキシピペリジン（３．６２ｇ）、２－メチル－４－ニトロフェノール（２．５５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（５．２５ｇ）をジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（３．２ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン）で精製することにより、標記化合物４．０７ｇを淡黄色油状物質の不純物混入物として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

参考例１１０

<u>４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルアニ</u>

リン

参考例１０９で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルニトロベンゼン（４．０７ｇ）をメタノール（４０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．４１ｇ）を加えた後、水素雰囲気下、室温で４時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物２．７３ｇ（収率参考例１０９より２工程で５３％）を淡赤色油状物質として た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

参考例１１１

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１１０で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルアニリン（１．６３ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（０．８６ｍｌ）及びピリジン（０．８１ｍｌ）を滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝３／２）で精製することにより、標記化合物１．８４ｇ（収率７６％）を淡褐色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

参考例１１２

Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］－Ｎ－［３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペン－１－オール（０．６４ｇ）、参考例１１１で得られたＮ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．８４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．２６ｇ）をジクロロメタン（４０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．７６ｍｌ）を滴下した後、同温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）で精製することにより、標記化合物１．９０ｇ（収率７９％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

参考例１１３

５－ニトロサリチル酸エチル

５－ニトロサリチル酸（１０．８ｇ）をエタノール（１００ｍｌ）に溶解し、室温で濃硫酸（９２．０ｇ）加えた後、７．５時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水、０．５Ｎ 塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物１０．７ｇ（収率８５％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

参考例１１４

４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－エトキシカルボニルニトロベンゼン

1－t－ブトキシカルボニル－4－ヒドロキシピペリジン（10．2g）、参考例113で得られた5－ニトロサリチル酸エチル（10．7g）及びトリフェニルホスフィン（17．3g）をジクロロメタン（200ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（10．4ml）を滴下した後、室温で4時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、得られた黄色固体にヘキサンを加えてろ取することにより、標記化合物12．3g（収率61%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

参考例115

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルボキシニトロベンゼン

参考例114で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－エトキシカルボニルニトロベンゼン（1．0g）をエタノール（10ml）に溶解し、室温で、水酸化カリウム水溶液（0．2gを水0．5mlに溶解）を加えた後、2時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、1N 塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物0．9g（収率96%）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

参考例116

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルニトロベンゼン

参考例１１５で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルボキシニトロベンゼン（０．９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロギ酸イソブチル（０．３ｍｌ）及びトリエチルアミン（０．４ｍｌ）を加え、同温で１時間撹拌した後、２８％アンモニア水（０．２ｍｌ）を加え、さらに室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物０．９ｇ（収率９８％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

参考例１１７

<u>４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルアニリン</u>

参考例１１６で得られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルニトロベンゼン（５．７ｇ）をメタノール（８０ｍｌ）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（０．６ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で２．５時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物４．８ｇ（収率９１％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

参考例１１８

<u>Ｎ－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル</u>

参考例１１７で　られた４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオ

キシ）－３－カルバモイルアニリン（４．８ｇ）をジクロロメタン（８０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（２．５ｍｌ）及びピリジン（２．３ｍｌ）を滴下した後、室温で６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製し、得られた橙色固体にエーテルを加えてろ取することにより、標記化合物３．７ｇ（収率５３％）を淡黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

参考例１１９

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．７ｇ）、参考例１１８で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（２．０ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．５ｇ）をジクロロメタン（３０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．９ｍｌ）を滴下した後、室温で８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製することにより、標記化合物２．５ｇ（収率９４％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

参考例１２０

4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルアニリン

参考例１００で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルニトロベンゼン（2．２８g）をメタノール（５０ml）に溶解し、パラジウム－炭素触媒（0．２０g）を加えた後、水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物1．６９g（収率８０%）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

参考例１２１

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１２０で得られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルアニリン（1．６９g）をジクロロメタン（２０ml）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（0．７６ml）及びピリジン（0．４９ml）を滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物1．７４g（収率７３%）を淡赤色油状物質として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

参考例１２２

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（０．５７ｇ）、参考例１２１で得られたN－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（１．７４ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１．０７ｇ）をジクロロメタン（２７ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（０．６５ｍｌ）を滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１２／１）で精製することにより、標記化合物２．０６ｇ（収率９３％）を無色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

参考例１２３

３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）ニトロベンゼン

３－トロパノール（６．７ｇ）、２－クロロ－４－ニトロフェノール（８．２ｇ）及びトリフェニルホスフィン（１６．１ｇ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）及びテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（９．７ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１）で精製することにより、標記化合物８．５ｇ（収率６０％）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-

2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

参考例１２４

3－クロロ－4－（トロパン－3－イルオキシ）アニリン

参考例１２３で得られた3－クロロ－4－（トロパン－3－イルオキシ）ニトロベンゼン（８．５ｇ）を酢酸（５００ｍｌ）に溶解し、室温ですず粉末（１７．０ｇ）を加え、同温で一晩撹拌した。反応液をろ過した後、ろ液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝３／１）で精製することにより、標記化合物２．５ｇ（収率３２％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

参考例１２５

N－［3－クロロ－4－（トロパン－3－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１２４で得られた3－クロロ－4－（トロパン－3－イルオキシ）アニリン（２．５ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、クロロスルホニル酢酸エチル（１．５ｍｌ）及びピリジン（０．９ｍｌ）を滴下した後、室温で３．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝４／１）で精製することにより、標記化合物３．５ｇ（収率８９％）を淡茶色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5),

7.45 (1H, d, J=2.5).

参考例１２６

N－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例２で得られた３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペン－１－オール（１．４ｇ）、参考例１２５で得られたN－［３－クロロ－４－（トロパン－３－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（３．５ｇ）及びトリフェニルホスフィン（２．９ｇ）をジクロロメタン（５０ｍｌ）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（１．８ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１９／１～９／１）で精製することにより、標記化合物１．３ｇ（収率２７％）を黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

参考例１３０

３－（３－シアノフェニル）－２－フルオロ－２－（Z）－プロペン－１－オール

ジャーナル・オブ・オーガノメタリック・ケミストリー，第３３２巻，第1頁（１９８７）[J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987)]に記載の方法に従い合成された２－ジエチルホスホノ－２－フルオロ酢酸（４．３５ｇ）をテトラヒドロフラン（９０ｍｌ）に溶解し、－７８℃で１．６N ブチルリチウムヘキサン溶液（２８ｍｌ）を滴下し、同温で１時間撹拌した後、３－シアノベンズアルデヒド（２．６６ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍｌ）溶液を１０分間かけて滴下し、さらに同温で３時間撹拌した。反応液を０℃に昇温した後、水を加えて水層を分離し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回抽出した。全ての水層を合わせた後、濃塩酸で溶液のｐＨを４に調整し、ｔ－

ブチルメチルエーテルで5回抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、中間体化合物（3．47g）を白色固体として得た。

次いで、得られた中間体化合物（1．15g）及びトリエチルアミン（0．92ml）をジクロロメタン（10ml）に溶解し、氷冷下、クロロ炭酸エチル（0．63ml）を加えた後、室温で15分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン（10ml）に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム水溶液（0．45gを水5mlに溶解）を加えた後、室温で18時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、t－ブチルメチルエーテルで3回抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製することにより、標記化合物0．33g（収率31％）を無色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

参考例131

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例130で得られた3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペン－1－オール（0．45g）、参考例107で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル（1．12g）及びトリフェニルホスフィン（0．80g）をジクロロメタン（20ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．48ml）を滴下した後、同温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／酢酸エチル＝15／1）で精製することにより、標記化合物1．40g（収率92％）を無色油状物質として　た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m),

1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

参考例１３２

N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］－N－［3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペニル］スルファモイル酢酸エチル

参考例１３０で得られた3－（3－シアノフェニル）－2－フルオロ－2－（Z）－プロペン－1－オール（0．８０g）、参考例１１８で得られたN－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］スルファモイル酢酸エチル（2．２０g）及びトリフェニルホスフィン（1．５０g）をジクロロメタン（５０ml）に溶解し、氷冷下、アゾジカルボン酸ジエチル（0．８６ml）を滴下した後、室温で2．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／4～1／2）で精製することにより、標記化合物3．４０g（収量定量的）を淡黄色無定形固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

参考例１３３

3－［3－［N－［4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルフェニル］アミノ］－1－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル

参考例1で得られた3－シアノ桂皮アルデヒド（0．６４g）、参考例１１７で られた4－（1－t－ブトキシカルボニルピペリジン－4－イルオキシ）－3－カルバモイルアニリン（1．３６g）及び粉末モレキュラーシーブス５A（5．０６g）をトル

エン（３０ｍｌ）に懸濁し、２．５時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮することによりイミン体を得た。

次いで、得られたイミン体をエタノール（３０ｍｌ）に懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（０．３１ｇ）及び塩化セリウム（０．３２ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（０．１６ｇ）を加え、さらに室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７／３～０／１０）で精製することにより、標記化合物１．７７ｇ（収率９２％）を無色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

参考例１３４

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］メタンスルホンアミド

参考例１３３で得られた３－［３－［N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］アミノ］－１－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル（０．８５ｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、メタンスルホニルクロリド（０．１７ｍｌ）及びピリジン（０．２９ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した。反応液にメタノール（３ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／０～９／１）で精製することにより、標記化合物１．０１ｇ（収量定量的）を無色油状物として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J = 6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

参考例１３５

N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］－N－［３－（３－シアノフェニル）－２－（E）－プロペニル］エタンスルホンアミド

参考例１３３で得られた３－［３－［N－［４－（１－ｔ－ブトキシカルボニルピペリジン－４－イルオキシ）－３－カルバモイルフェニル］アミノ］－１－（E）－プロペニル］ベンゾニトリル（０．９２ｇ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解し、氷冷下、エタンスルホニルクロリド（０．２２ｍｌ）及びピリジン（０．３１ｍｌ）を滴下した後、室温で一晩撹拌した後、氷冷下、エタンスルホニルクロリド（０．０４ｍｌ）及びピリジン（０．１６ｍｌ）を滴下した後、室温でさらに５時間撹拌した。反応液にメタノール（３ｍｌ）を加えた後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ジクロロメタン／メタノール＝１０／０～９／１）で精製することにより、標記化合物１．０８ｇ（９０％）を黄色油状物質として得た。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t ,J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

試験例１

抗ファクターXa活性の測定

抗ファクターXa活性の測定は、Haraらの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第７１巻，第３１４頁（１９９４年）[Thromb. Haemost., 71, 314 (1994)]］を

一部改変して行った。0.9 %塩化ナトリウム、0.4 mM の発色基質 S-2222（第一化学薬品）および被検化合物を含む 50 mM の Tris 塩酸緩衝液（pH 8.4）を混和し、0.25 unit/ml のヒトファクターＸａ（コスモバイオ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被験化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に加えた。反応溶液（総容量 0.1 ml）は、室温で５分間インキュベーションした。405 nm の吸光度を 96 ウェルマイクロプレートリーダー（モデル 550、バイオラッド）で持続的に測定し、５分間の吸光度の増加をファクターＸａ活性の指標として算出した。被験化合物の抗ファクターＸａ活性を評価するために、被験化合物がファクターＸａ活性を 50 %阻害する濃度（IC_{50} 値）を求めた。

その結果、本発明の前記一般式（１）を有するベンズアミジン誘導体が、優れた活性化血液凝固第Ｘ因子阻害作用を有することがわかった。IC_{50} が 15 nM 以下の化合物を、表２に示す。尚、表中、化合物Ａは、WO 98/31661 (EP 976722)に記載の、Ｎ－［４－［１－アセトイミドイル－４－ピペリジルオキシ］フェニル］－Ｎ－［２－（３－アミジノフェノキシ）エチル］スルファモイル酢酸の２塩酸塩を示す。

【表２】

実施例化合物番号	ファクターXa 阻害活性 [IC_{50} (nM)]
実施例 4	10
実施例 10	15
実施例 12	13
実施例 27	7.9
実施例 28	6.4
実施例 36	13
実施例 38	12
実施例 42	11
実施例 45	7.9
実施例 46	11
実施例 47	6.1
実施例 48	5.8
実施例 49	6.8
実施例 50	6.3

実施例51	6.9
実施例52	7.8
実施例53	6.8
実施例54	7
実施例56	10
実施例60	14
実施例65	12
実施例66	8.3
実施例67	15
実施例68	15
実施例72	9.8
実施例77	12
実施例78	11
実施例79	15
実施例80	11
実施例83	13
実施例86	15
実施例87	13
実施例89	11
化合物A	130

試験例2

抗トリプシン活性の測定

抗トリプシン活性の測定は、Taniuchiらの方法［トロンボシス・アンド・ヘモスタシス，第79巻，第543頁（1998年）[Thromb. Haemost., 79, 543 (1998)]］を一部改変して行った。0.9％塩化ナトリウムを含む50 mM Tris塩酸緩衝液85 μl（pH 8.4）、5μlの発色基質S-2222（終濃度0.4 mM、第一化学薬品）、および被検化合物5μlを混和し、5μlのウシ・トリプシン（終濃度0.25 μg-protein/ml、シグマ）を添加することにより反応を開始した。コントロール群においては、被検化合物の代わりに蒸留水を緩衝液に添加した。反応溶液（総容量0.1 ml）は室温でインキュベーションした。405 nmの吸光度を96ウェルマイクロプレートリーダー（モデル550、バイオラッド）にて連続測定して、5分間の吸光度の増加をトリプシン活性の指標として算出した。被検化合物の抗トリプシン活性を評価するために、被検化合物がトリプシン活

性を50％抑制するに要する濃度（IC_{50}値）を求めた。結果を表3に示す。

【表3】

実施例化合物番号	抗トリプシン活性 [IC_{50} (nM)]
実施例27	540
実施例28	650
実施例42	7300
実施例47	790
実施例48	1200
実施例49	860
実施例50	1200
実施例53	2100
実施例54	2200
実施例60	3100
実施例65	2300
実施例66	5600
実施例72	4400
実施例77	3700
実施例78	5300
実施例87	3500
実施例89	2000

製剤例1

ハードカプセル剤

50 mgの粉末状の実施例27の化合物、128.7 mgのラクトース、70 mgのセルロース及び1.3 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250 mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

製剤例2

錠剤

50 mgの粉末状の実施例27の化合物、124 mgのラクトース、25 mgのセルロース及び1 mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200 mg

の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

製剤例3

注射剤

1.5重量%の実施例27の化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で撹拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

[産業上の利用可能性]

本発明の前記一般式（1）を有する化合物、その薬理上許容される塩又はそのプロドラッグは、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、毒性も弱いため、医薬［特に、血液凝固性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞又は末梢循環障害等の血栓性疾患）の予防薬又は治療薬（特に治療薬）］として有用である。

本発明の一般式（1）を有する化合物又はその薬理上許容される塩類を、上記疾患の治療薬又は予防薬として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許　される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

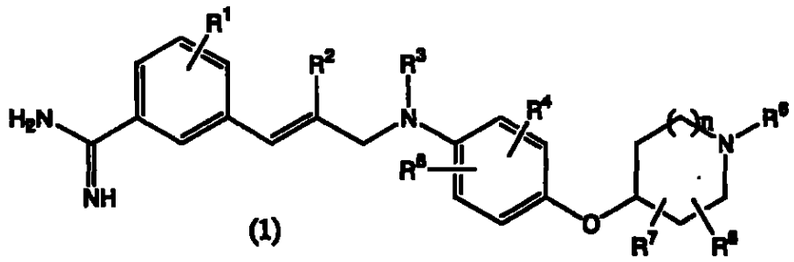
これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、α澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス、ゲイ蝋のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウ

ム；ＤＬロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、１回当り下限１mg（好適には、10 mg）、上限1000 mg（好適には、500 mg）を、静脈内投与の場合には、１回当り下限0.5 mg（好適には、5 mg）、上限500 mg（好適には、250 mg）を成人に対して、１日当り１乃至６回症状に応じて投与することが望ましい。

請 求 の 範 囲

1. 一般式



(1)

[式中、

R^1は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基又は水酸基を示し、

R^2は、水素原子又はハロゲン原子を示し、

R^3は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個の水酸基置換アルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基又は炭素数３乃至８個のカルボキシアルキルカルボニル基を示し、

R^4及びR^5は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基、炭素数１乃至６個のアルコキシ基、カルボキシル基、炭素数２乃至７個のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数２乃至７個のモノアルキルカルバモイル基又は炭素数３乃至１３個のジアルキルカルバモイル基を示し、

R^6は、水素原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数２乃至７個のカルボキシアルキル基、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素数２乃至７個の脂肪族アシル基、炭素数７乃至１１個の芳香族アシル基、カルバモイル基、炭素数１乃至６個のアルキルスルホニル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基又は炭素数７

乃至１１個のイミノアリールメチル基を示し、

R^7及びR^8は、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基を示し、

あるいは、R^5とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基を示し、

ｎは、０、１又は２を示す。］で表される化合物、その薬理上許容し得る塩及びそのプロドラッグ。

２．　R^1が、水素原子又は水酸基である、請求の範囲第１項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

３．　R^2が、水素原子である、請求の範囲第１項又は第２項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

４．　R^3が、炭素数３乃至１３個のアルコキシカルボニルアルキルスルホニル基又は炭素数２乃至７個のカルボキシアルキルスルホニル基である、請求の範囲第１項乃至第３項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

５．　R^3が、エトキシカルボニルメタンスルホニル基又はカルボキシメタンスルホニル基である、請求の範囲第１項乃至第３項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

６．　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数１乃至６個のハロゲン置換アルキル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第１項乃至第５項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

７．　R^4及びR^5が、同一又は異なって、水素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基又はカルバモイル基である、請求の範囲第１項乃至第５項に記載の化合物又はその薬理上許容し　る塩。

8． R^6が、炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数３乃至８個の環状アルキル基、炭素数７乃至１６個のアラルキル基、ヘテロ環で置換された炭素数１乃至６個のアルキル基、炭素数６乃至１０個のアリール基、ヘテロ環、ホルムイミドイル基、炭素数３乃至７個の１－イミノアルキル基、炭素数７乃至１１個のイミノアリールメチル基又は炭素数２乃至７個のＮ－アルキルホルムイミドイル基である、請求の範囲第１項乃至第７に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

9． R^6が、メチル、エチル又はイソプロピル基、シクロペンチル基、ベンジル又はフェネチル基、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル、２－（２－ピリジル）エチル、２－（３－ピリジル）エチル又は２－（４－ピリジル）エチル基、フェニル基、４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル、２，３，４，５－テトラヒドロピリジン－６－イル、４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル、５，６－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］チアジン－３－イル又は４－ピリジル基、ホルムイミドイル基、１－イミノプロピル基、イミノフェニルメチル基又はＮ－エチルホルムイミドイル基である、請求の範囲第１項乃至第７項に記載の化合物又はその薬理上許容し る塩。

１０． R^7及びR^8が、水素原子又は炭素数１乃至６個のアルキル基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１１． R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、炭素数２乃至５個のアルキレン基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１２． R^6とR^7が一緒になって、又は、R^7とR^8が一緒になって、エチレン又はトリメチレン基である、請求の範囲第１項乃至第９項に記載の化合物又はその薬理上許容し る塩。

１３．ｎが、１である、請求の範囲第１項乃至第１２項に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩。

１４．下記群から選択される、請求の範囲第１項に記載の化合物、その薬理上許容しる塩及びそのプロドラッグ；

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－ホルムイミドイルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（１－イミノプロピル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－メチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］－３－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸エチル　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４－ピリジル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモ

イル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－シクロペンチルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（インドリジン－7－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－（1－ホルムイミドイルピペリジン－4－イルオキシ）フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（1－イミノプロピル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－クロロ－4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－メチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－（1－メチルピペリジン－4－イルオキシ）－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［4－［1－（4，5－ジヒドロ－3H－ピロール－2－イル）ピペリジン－4－イルオキシ］－3－トリフルオロメチルフェニル］スルファモイル酢酸　2塩酸塩、

N－［3－（3－アミジノフェニル）－2－（E）－プロペニル］－N－［3－カル

パモイル－４－［１－（４，５－ジヒドロ－３Ｈ－ピロール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩、

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［４－［１－（４，５－ジヒドロオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩及び

Ｎ－［３－（３－アミジノフェニル）－２－（Ｅ）－プロペニル］－Ｎ－［３－クロロ－４－［１－（Ｎ－エチルホルムイミドイル）ピペリジン－４－イルオキシ］フェニル］スルファモイル酢酸　２塩酸塩。

１５．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の治療又は予防有効量を含有する、医薬組成物。

１６．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬組成物。

１７．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、脳梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

１８．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、心筋梗塞の予防又は治療のための医薬組成物。

１９．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩を含有する、末梢循環障害の予防又は治療のための医薬組成物。

２０．　血液凝固性疾患の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２１．　脳梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２２．　心筋梗塞の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２３．　末梢循環障害の予防又は治療のための医薬を製造するための、請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の使用。

２４．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、血液凝固性疾患の予防方法又は治療方法。

２５．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、脳梗塞の予防方法又は治療方法。

２６．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、心筋梗塞の予防方法又は治療方法。

２７．　請求の範囲第１項乃至第１４項より選択される一の請求の範囲に記載の化合物又はその薬理上許容し得る塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する、末梢循環障害の予防方法又は治療方法。

特許協力条約に基づく国際出願願書 FP200222
原本（出願用）- 印刷日時 2002年04月03日 (03.04.2002) 水曜日 14時56分02秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	PCT 03.4.02 受領印
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	

0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、	
0-4-1	右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	FP200222
I	発明の名称	ベンズアミジン誘導体
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	三共株式会社
II-4en	Name	SANKYO COMPANY, LIMITED
II-5ja	あて名:	103-8426 日本国 東京都 中央区 日本橋本町3丁目5番1号
II-5en	Address:	5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome Chuo-ku, Tokyo 103-8426 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja	氏名(姓名)	藤本 光一
III-1-4en	Name (LAST, First)	FUJIMOTO, Koichi
III-1-5ja	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町１丁目２番５８号 三共株式会社内
III-1-5en	Address:	SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

III-2	その他の出願人又は発明者	
III-2-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4J	氏名(姓名)	田中 直樹
III-2-4e	Name (LAST, First)	TANAKA, Naoki
III-2-6J	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町１丁目２番５８号 三共株式会社内
III-2-6e	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
III-2-8	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3	その他の出願人又は発明者	
III-3-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-3-4J	氏名(姓名)	島田 郁子
III-3-4e	Name (LAST, First)	SHIMADA, Ikuko
III-3-6J	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町１丁目２番５８号 三共株式会社内
III-3-6e	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
III-3-8	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	
III-4-1	この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-4-4J	氏名(姓名)	浅井 史敏
III-4-4e	Name (LAST, First)	ASAI, Fumitoshi
III-4-6J	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町１丁目２番５８号 三共株式会社内
III-4-6e	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
III-4-8	国籍 (国名)	日本国 JP
III-4-7	住所 (国名)	日本国 JP

IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	大野 彰夫
IV-1-1en	Name (LAST, First)	OHNO, Akio
IV-1-2ja	あて名:	140-8710 日本国 東京都 品川区 広町1丁目2番58号 三共株式会社内
IV-1-2en	Address:	c/o SANKYO COMPANY, LIMITED 2-58, Hiromachi 1-chome Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710 Japan
IV-1-3	電話番号	03-5436-8553
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-5436-8583
IV-1-5	代理人登録番号	10008140
IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	中田 泰雄(10009271)
IV-2-1en	Name(s)	NAKADA, Yasuo(10009271)
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW

特許協力条約に基づく国際出願願書　　FP200222
原本（出願用）－印刷日時 2002年04月03日 (03.04.2002) 水曜日 14時58分02秒

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。		
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張		
VI-1-1	出願日	2001年04月05日 (05.04.2001)	
VI-1-2	出願番号	特願2001-107615	
VI-1-3	国名	日本国 JP	
VI-4	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁に対して請求している。	VI-1	
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	申立て	申立て数	
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-	
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国際出願日における出願人の資格に関する申立て	-	
VIII-4	発明者である旨の申立て（米国を指定国とする場合）	-	
VIII-5	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て	-	
IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書（申立てを含む）	5	-
IX-2	明細書	300	-
IX-3	請求の範囲	8	-
IX-4	要約	1	EZABST00.TXT
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	314	
	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-8	手数料計算用紙	✓	-
IX-9	個別の委任状の原本	✓	-
IX-11	包括委任状の写し	✓	-
IX-17	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
IX-18	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-

特許協力条約に基づく国際出願願
原本（出願用）－印刷日時 2002年04月03日（03.04.2002）水曜日 14時56分02秒

FP200222

IX-19	要約書とともに提示する図の番号	
IX-20	国際出願の使用言語名：	日本語
X-1	提出者の記名押印	
X-1-1	氏名（姓名）	大野 彰夫
X-2	提出者の記名押印	
X-2-1	氏名（姓名）	中田 泰雄

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面：	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/03355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CAOLD(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/09093 A1 (Berlex Laboratories, Inc.), 08 February, 2001 (08.02.01),	1-3,6-10,13, 15-23
A	Full text & US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	4,5,11;12,14
P,X	WO 01/30756 A1 (Sankyo Co., Ltd.),	1-10,13-23
P,A	03 May, 2001 (03.05.01), Full text & JP 2001-192366 A	11,12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 June, 2002 (21.06.02)	02 July, 2002 (02.07.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/03355

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 24-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 24 to 27 relate to a method for treatment of a human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

172

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JP02/03355

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））
Int. Cl' C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

B. 調査を行った分野
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））
Int. Cl' C07D211/46, 211/72, 401/04, 401/06, 413/04, 417/04, 451/06, 471/04, A61K31/435, 31/445, 31/454, 31/4545, 31/46, A61P7/02, 9/00, 43/00, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	WO 01/09093 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC.) 2001.02.08 全文参照	1-3, 6-10, 13, 15-23
A	& US 6350761 B1 & BR 2000013292 A & EP 1200405 A1 & NO 2002000457 A	4, 5, 11, 12, 14
PX	WO 01/30756 A1 (三共株式会社) 2001.05.03	1-10, 13-23
PA	全文参照 & JP 2001-192366 A	11, 12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
21.06.02	02.07.02

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	中木 亜希	4P	9282
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1998年7月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/03355

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24－27 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲24－27は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

pct 09

173

SPECIFICATION

BENZAMIDINE DERIVATIVES

[Technical field of the invention]

The present invention relates to benzamidine derivatives, and pharmacologically acceptable salts and prodrugs thereof, which have excellent activated blood coagulation factor X inhibitory activity; relates to a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases, comprising said benzamidine derivative, or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof; relates to the use of said benzamidine derivative, or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases; relates to a method for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases comprising administering to a warm blooded animal in need of such prevention or treatment a pharmacologically effective amount of said benzamidine derivative, or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof; and relates to processes for the preparation of said benzamidine derivatives, and pharmacologically acceptable salts and prodrugs thereof.

[Background of the invention]

Recently the proportion of the population of an advanced age is increasing and the increase of patients with circulatory disease accompanying aging is remarkable. Of the diseases thromboses such as cerebral embolus, myocardial infarction, peripheral circulatory disease and the like can not only directly become the cause of a person's death but also lead to a private and social burden, which comprise unsatisfactory recuperation of the patient and restricted private life of the patient. It is considered that anti-coagulation treatment will be increasingly important as a thrombosis treatment.

Blood coagulation is caused by formation of fibrin which is prepared by selective decomposition of fibrinogen, which is a soluble serum protein, by activated thrombin, which is produced at the end of an amplified multi-step enzyme reaction activated by some stimulus. Fibrin is an insoluble protein and

causes coagulation. This process is known as a blood coagulation cascade and comprises an internally caused process and an externally caused process. Both processes come together at the activation of blood coagulation factor X. The activated blood coagulation factor X thus formed is an important enzyme in the blood coagulation cascade. The activated blood coagulation factor X ultimately forms a complex with divalent calcium ions, phosphatide, activated blood coagulation factor V and the like, effectively converting pro-thrombin to thrombin and enhancing the blood coagulation reaction (for example E.L.Smith, A. White et al., "Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry 7th edition" McGraw-Hill, Inc. (1983)).

At the present time, warfarin and anti-thrombin agents are known as anti-blood coagulation agents. Warfarin has widely been used as an oral anti-thrombus agent. However it is known that the control of blood coagulation activity with warfarin is difficult, because it is a vitamin K antagonist and often has an interaction with a meal and with agents combined with warfarin (for example Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996) and the like). Recently bleeding has been observed as an adverse effect of anti-thrombin agents. Therefore an improved anti-blood coagulation agent has been expected. It has been known that the activated blood coagulation factor X is directly involved in the formation of thrombin and that inhibitors of activated blood coagulation factor X exhibit anti-blood coagulation activity. The possibility that such an inhibitor might become a new anti-blood coagulation agent has been suggested (for example, Drugs, 49, 856 (1995) and the like).

Incidentally some aromatic amidine derivatives and amidinonaphthyl derivatives are disclosed in Japanese patent application publication number Hei 5-208946 (EP 540051), WO 96/16940 (EP 798295) and WO 00/47553 as competitive-antagonistic activated blood coagulation factor X inhibitors. Some benzamidine derivatives, for example N-[4-[1-acetimidoyl-4-piperidyloxy]phenyl]-N-[2-(3-amidinophenoxy)ethyl]sulfamoylacetic acid ditrifluoroacetate are described in WO 98/31661 (EP 976722).

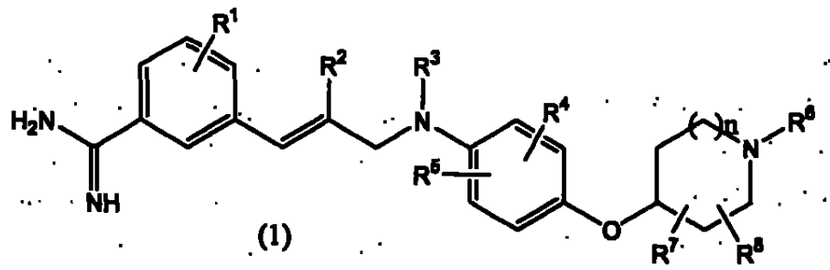
[Disclosure of the invention]

The inventors have made a great effort for a long time to find a compound having excellent activated blood coagulation factor X inhibitory

activity and have studied the pharmacologically activity of various benzamidine derivatives. They have found that specific benzamidine derivatives having a novel chemical structure have excellent activated blood coagulation factor X inhibitory activity and do not have trypsin inhibitory activity, and found that said derivatives are useful for the prevention or treatment (particularly treatment) of blood coagulation-related diseases. Thereby they have completed the present invention.

The present invention provides benzamidine derivatives, and pharmacologically acceptable salts or prodrugs thereof, which exhibit excellent activated blood coagulation factor X inhibitory activity; processes for the preparation of thereof; useful intermediates for preparation of thereof; pharmaceutical compositions for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases comprising thereof, use of said benzamidine derivative, or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof for preparing a medicament for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases; a method for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases, comprising administering to a warm blooded animal a pharmacologically effective amount of said benzamidine derivative, or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof.

The present invention provides compounds of the following general formula (1) and pharmacologically acceptable salts and prodrugs thereof:



(1)

wherein

R^1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a hydroxyl group;

R^2 represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with

a hydroxyl group, a carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms, an alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms, a carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a carboxyalkylcarbonyl group having from 3 to 8 carbon atoms;

R^4 and R^5 are the same or different and each represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having from 2 to 7 carbon atoms, a carbamoyl group, a monoalkylcarbamoyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a dialkylcarbamoyl group having from 3 to 13 carbon atoms;

R^6 represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, an aralkyl group having from 7 to 16 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle, a carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms, an aliphatic acyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an aromatic acyl group having from 7 to 11 carbon atoms, a carbamoyl group, an alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms, a heterocycle, a formimidoyl group, a 1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, an N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms or an iminoarylmethyl group having from 7 to 11 carbon atoms;

each of R^7 and R^8 represents a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms; or

R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an alkylene group having from 2 to 5 carbon atoms; and

n represents 0, 1 or 2.

The "halogen atom" in the definition of R^1, R^2, R^4, and R^5 includes, for example, an iodine atom, a bromine atom, a chlorine atom and a fluorine atom; a preferred halogen atom for R^1 is a bromine atom, a chlorine atom, a fluorine atom or the like, and a particularly preferred halogen atom for R^1 is a fluorine atom; a preferred halogen atom for R^2 is a bromine atom, a chlorine atom or a fluorine atom and a particularly preferred halogen atom for R^2 is a fluorine atom; a preferred halogen atom for each of R^4 and R^5 is a bromine atom, a chlorine atom or a fluorine atom, a more preferred halogen atom for each of R^4

and R^5 is a fluorine atom or chlorine atom, and the most preferred is a chlorine atom.

The "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms" in the definition of R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and R^8 includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl and 2-ethylbutyl groups and the like; a preferred alkyl group for R^1 is a methyl group; a preferred alkyl group for R^3 is a methyl, ethyl or isopropyl group and a particularly preferred alkyl group for R^3 is a isopropyl group; a preferred alkyl group for each of R^4 and R^5 is a methyl group; a preferred alkyl group for R^6 is a methyl, ethyl, isopropyl or butyl group and a particularly preferred alkyl group for R^6 is a methyl, ethyl or isopropyl group; a preferred alkyl group for R^7 is a methyl group; and a preferred alkyl group for R^8 is a methyl group.

The alkyl moiety of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a hydroxyl group" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; a more preferred alkyl moiety is an ethyl group and a preferred "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a hydroxyl group" is a 2-hydroxyethyl group.

The alkyl moiety of the "carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms; a more preferred alkyl moiety is a methyl group and a preferred "carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is a carboxymethyl group.

The alkyl moiety, and the alkyl moiety of the alkoxy part of the "alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a preferred "alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms" is a methoxycarbonylmethyl group, an

ethoxycarbonylmethyl group, a propoxycarbonylmethyl group or a butoxycarbonylmethyl group; a more preferred is a methoxycarbonylmethyl group or an ethoxycarbonylmethyl group and a particularly preferred is an ethoxycarbonylmethyl group.

The alkyl moiety of the "carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a more preferred is a methyl group, and a preferred "carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is a carboxymethanesulfonyl group.

The alkyl moiety of the "alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a more preferred alkyl moiety is an ethyl group, and a preferred "alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms" is an ethanesulfonyl group.

The alkyl moiety, and the alkyl moiety of the alkoxy part, of the "alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a more preferred is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms, and a preferred "alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms" is an ethoxycarbonylmethanesulfonyl group.

The alkyl moiety of the "carboxyalkylcarbonyl group having from 3 to 8 carbon atoms" in the definition of R^3 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a more preferred is an alkyl group having 1 carbon atom, and a preferred "carboxyalkylcarbonyl group having from 3 to 8 carbon atoms" is a carboxyacetyl group.

The alkyl moiety of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom" in the definition of R^4 and R^5 has the same

A9

meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms, and a preferred "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom" is a trifluoromethyl group.

The alkyl moiety of the "alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms" in the definition of R^4 and R^5 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms; a more preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 carbon atom, and a preferred "alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms" is a methoxy group.

The alkyl moiety of the "alkoxycarbonyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^4 and R^5 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms and a preferred "alkoxycarbonyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is an ethoxycarbonyl group.

The alkyl moiety of the "monoalkylcarbamoyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^4 and R^5 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms and a preferred "monoalkylcarbamoyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is an N-methylcarbamoyl group.

The alkyl moieties of the "dialkylcarbamoyl group having from 3 to 13 carbon atoms" in the definition of R^4 and R^5 each have the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms and a preferred "dialkylcarbamoyl group having from 3 to 13 carbon atoms" is an N,N-dimethylcarbamoyl group.

The "cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl groups and the like and preferably is a cyclopentyl group.

180

The "aralkyl group having from 7 to 16 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, benzyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, and phenethyl groups and the like and is preferably a benzyl or phenethyl group.

The alkyl moiety of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle" in the definition of R^6 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms, and the heterocyclyl moiety is a 5- to 7-membered heterocyclyl group containing from 1 to 3 sulfur atoms, oxygen atoms and/or nitrogen atoms, and for example, includes aromatic heterocyclyl groups such as furyl, thienyl, pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, and pyrazinyl groups; and heterocyclyl groups, which are partially or fully hydrogenated aromatic heterocyclyl groups corresponding to the aromatic heterocyclyl groups indicated above, such as morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, and piperazinyl groups; preferably it is a 5- to 7-membered heterocycle, which contains at least one nitrogen atom and may optionally contain an oxygen atom or a sulfur atom, for example, an aromatic heterocyclyl group such as pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl; or a heterocyclyl group, which is a partially or fully hydrogenated aromatic heterocyclyl group corresponding to the aromatic heterocyclyl group indicated above, such as morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, or piperazinyl (for example, 4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl, 4,5-dihydrooxazole-2-yl, or 5,6-dihydro-2H-[1,4]thiazin-3-yl); and said "5- to 7-membered heterocyclyl group" may optionally be fused to another cyclic group, and such fused cyclic groups include, for example, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxatiinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolidinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, carbazolyl, carbolinyl, acridinyl, isoindolinyl and the like and a preferred heterocylyl group is a pyridyl group. A preferred "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle" is a 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 2-(3-pyridyl)ethyl or 2-(4-pyridyl)ethyl group.

180
181

The alkyl moiety of the "carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^5 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms. A preferred "carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is a carboxymethyl group.

The alkyl moiety of the "alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms" in the definition of R^5 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms. A preferred "alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms" is a methoxycarbonylmethyl group.

The "aliphatic acyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, hexanoyl, heptanoyl and octanoyl groups and the like and is preferably an acetyl group.

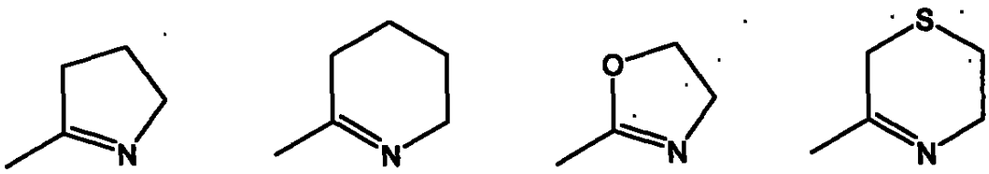
The "aromatic acyl group having from 7 to 11 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, a benzoyl, 1-naphthylcarbonyl, and 2-naphthylcarbonyl group and the like and is preferably a benzoyl group.

The alkyl moiety of the "alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms" in the definition of R^6 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms. A preferred "alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms" is a methanesulfonyl group.

The "aryl group having from 6 to 10 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and phenanthryl groups and the like and is preferably a phenyl group.

The "heterocycle" in the definition of R^5 has the same meaning as that indicated above for the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle", a preferred heterocycle is a group of the following formula, which is a 4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl of formua (A), 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-

yl of formula (B), 4,5-dihydrooxazol-2-yl of formula (C), 5,6-dihydro-2H-[1,4]-thiazin-3-yl of formula (D) or 4-pyridyl group.



(A) (B) (C) (D)

The alkyl moiety of the "1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms" in the definition of R^6 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 3 carbon atoms. A preferred "1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms" is a 1-iminopropyl group.

The alkyl moiety of the "N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms" in the definition of R^6 has the same meaning as that indicated above for the definition of the "alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms"; a preferred alkyl moiety is an alkyl group having 1 or 2 carbon atoms. A preferred "N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms" is an N-ethylformimidoyl group.

The "iminoarylmethyl group having from 7 to 11 carbon atoms" in the definition of R^6 includes, for example, an iminophenylmethyl, iminonaphthylmethyl group and the like and is preferably an iminophenylmethyl group.

The "alkylene group having from 2 to 5 carbon atoms", which R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form, includes, for example, ethylene, trimethylene, tetramethylene and pentamethylene groups and the like and is preferably an ethylene or trimethylene group.

n is preferably 1.

Preferred compounds of the present invention include:

(1) a compound wherein R^1 is a hydrogen atom or a hydroxyl group,

183

(2) a compound wherein R^2 is a hydrogen atom,

(3) a compound wherein R^3 is an alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms or a carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms,

(4) a compound wherein R^3 is an ethoxycarbonylmethanesulfonyl group or a carboxymethanesulfonyl group,

(5) a compound wherein R^4 and R^5 are the same or different and each represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom or a carbamoyl group,

(6) a compound wherein R^4 and R^5 are the same or different and each represents a hydrogen atom, a chlorine atom, a methyl group, a trifluoromethyl group or a carbamoyl group,

(7) a compound wherein R^6 is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, an aralkyl group having from 7 to 16 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle, an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms, a heterocycle, a formimidoyl group, a 1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, an iminoarylmethyl group having from 7 to 11 carbon atoms or an N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms,

(8) a compound wherein R^6 is a methyl, ethyl or isopropyl group, a cyclopentyl group, a benzyl or phenethyl group, a 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 2-(3-pyridyl)ethyl or 2-(4-pyridyl)ethyl group, a phenyl group, a 4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl, 4,5-dihydrooxazol-2-yl, 5,6-dihydro-2H-[1,4]thiazin-3-yl or 4-pyridyl group, a formimidoyl group, a 1-iminopropyl group, an iminophenylmethyl group or an N-ethylformimidoyl group,

(9) a compound wherein each of R^7 and R^8 is a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms,

(10) a compound wherein R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an alkylene group having from 2 to 5 carbon atoms,

(11) a compound wherein R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an ethylene or trimethylene group,

(12) a compound wherein n is 1,

and a compound comprising a combination of these compounds, for example, a compound comprising a combination of (1), (2), (3), (5), (7), (9) and (12), or comprising a combination of (1), (2), (4), (6), (8), (9) and (12), and the like.

The compounds of the present invention can be converted to salts thereof and preferred salts includes an alkali metal salt such as a sodium salt, potassium salt or lithium salt; an alkaline earth metal salt such as a calcium salt or magnesium salt; a metal salt such as an aluminum salt, iron salt, zinc salt, copper salt, nickel salt or cobalt salt; an inorganic salt such as an ammonium salt or an organic amine salt such as a t-octylamine salt, dibenzylamine salt, morpholine salt, glucosamine salt, phenylglycine alkyl ester salt, ethylenediamine salt; N-methylglucamine salt, guanidine salt, diethylamine salt, triethylamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt, chloroprocaine salt, procaine salt, diethanolamine salt, N-benzylphenethylamine salt, piperazine salt, tetramethylammonium salt or tris(hydroxymethyl)aminomethane salt; an inorganic acid salt, for example, a hydrohalogenic acid salt such as a hydrofluoric acid salt, a hydrochloric acid salt, hydrobromic acid salt or hydroiodic acid salt, a nitric acid salt, a perchloric acid salt, a sulfuric acid salt, or a phosphoric acid salt; a lower alkanesulfonic acid salt such as a methanesulfonic acid salt, trifluoromethanesulfonic acid salt or ethanesulfonic acid salt; an arylsulfonic acid salt such as a benzenesulfonic acid salt or p-toluenesulfonic acid salt; an organic acid salt such as an acetic acid salt, malic acid salt, fumaric acid salt, succinic acid salt, citric acid salt, tartaric acid salt, oxalic acid salt, maleic acid salt or trifluoroacetic acid salt; or an amino acid salt such as a glycine salt, lysine salt, arginine salt, ornithine salt, glutamic acid salt or aspartic acid salt.

When a compound of the present invention is allowed to stand in contact with the atmosphere, it may absorb water or water may attach to it to form a hydrate. The present invention encompasses such hydrates.

The compound of the present invention may absorb a solvent to form a solvate. The present invention encompasses such solvates.

When a compound of this invention has a hydroxyl group, an amino group, an amidino group or a carboxyl group, the "prodrug thereof" is a compound having a protecting group for these groups respectively, wherein said protecting group can be cleaved by a chemical reaction in vivo or can be biochemically cleaved. When a parent compound has a hydroxyl group, an amino group or an amidino group, a group forming a prodrug of said compound is a "protecting group which can be cleaved by a chemical process" or a "protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo".

Such a "protecting group which can be cleaved by a chemical process" includes an "aliphatic acyl group", for example, an alkylcarbonyl group such as a formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, 3-methylnonanoyl, 8-methylnonanoyl, 3-ethyloctanoyl, 3,7-dimethyloctanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, 1-methylpentadecanoyl, 14-methylpentadecanoyl, 13,13-dimethyltetradecanoyl, heptadecanoyl, 15-methylhexadecanoyl, octadecanoyl, 1-methylheptadecanoyl, nonadecanoyl, eicosanoyl or henicosanoyl group, a carboxylated alkylcarbonyl group such as a succinoyl, glutaroyl or adipoyl group, a halogenated lower alkylcarbonyl group such as a chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl or trifluoroacetyl group, a lower alkoxy lower alkylcarbonyl group such as a methoxyacetyl group, an unsaturated alkylcarbonyl group such as a (E)-2-methyl-2-butenoyl group, or the like; an "aromatic acyl group", for example an arylcarbonyl group such as a benzoyl, α-naphthoyl or β-naphthoyl group, a halogenated arylcarbonyl group such as a 2-bromobenzoyl or 4-chlorobenzoyl group, a lower alkylated arylcarbonyl group such as a 2,4,6-trimethylbenzoyl or 4-toluoyl group, a lower alkoxylated arylcarbonyl group such as a 4-anisoyl group, a carboxylated arylcarbonyl group such as a 2-carboxybenzoyl, 3-carboxybenzoyl or 4-carboxybenzoyl group, a nitrated arylcarbonyl group such as a 4-nitrobenzoyl or 2-nitrobenzoyl group, a lower alkoxycarbonylated arylcarbonyl group such as a 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group, an arylated arylcarbonyl group such as a 4-phenylbenzoyl group, or the like; a "tetrahydropyranyl or tetrahydrothiopyranyl group" such as a tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-

methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, or 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl group; a "tetrahydrofuranyl or tetrahydrothiofuranyl group" such as a tetrahydrofuran-2-yl or tetrahydrothiofuran-2-yl group; a "silyl group", for example, a lower trialkylsilyl group such as a trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-t-butylsilyl, or triisopropylsilyl group or a tri-loweralkylsilyl group substituted with 1 or 2 aryl groups such as a diphenylmethylsilyl, diphenylbutylsilyl, diphenylisopropylsilyl or phenyldiisopropylsilyl group, or the like; an "alkoxymethyl group", for example, a lower alkoxymethyl group such as a methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl or t-butoxymethyl group, a lower alkokylated lower alkoxymethyl group such as a 2-methoxyethoxymethyl group, or a halogenated lower alkoxymethyl group such as a 2,2,2-trichloroethoxymethyl or bis(2-chloroethoxy)methyl group; a "substituted ethyl group", for example, a lower alkoxylated ethyl group such as a 1-ethoxyethyl or 1-(isopropoxy)ethyl group, a halogenated ethyl group such as a 2,2,2-trichloroethyl group, or the like; an "aralkyl group", for example, a lower alkyl group substituted with from 1 to 3 aryl groups such as a benzyl, α-naphthylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, α-naphthyldiphenylmethyl or 9-anthrylmethyl group, or a lower alkyl group substituted with from 1 to 3 aryl groups, wherein said aryl group is substituted with a lower alkyl, lower alkoxy, halogen or cyano group, such as a 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, 4-cyanobenzyl, methyl or piperonyl group; an "alkoxycarbonyl group", for example, a lower alkoxycarbonyl group such as a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl group or a lower alkoxycarbonyl group substituted with a halogen atom or a tri-loweralkylsilyl group such as a 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl or 2-trimethylsilylethoxycarbonyl group, or the like; an "alkenyloxycarbonyl group" such as a vinyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl group; an "aryloxycarbonyl group", wherein said aryl group may optionally be substituted with 1 or 2 lower alkoxy groups, nitro groups or halogen atoms, such as a phenoxycarbonyl, 4-methoxyphenoxycarbonyl, 3,4-dimethoxyphenoxycarbonyl, 2-nitrophenoxycarbonyl, 4-nitrophenoxycarbonyl or 4-fluorophenoxycarbonyl group; or an "aralkyloxycarbonyl group", wherein said aryl group may optionally be substituted with 1 or 2 lower alkoxy or nitro groups, such as a benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-

187

dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl or 4-nitrobenzyloxycarbonyl group.

On the other hand the "protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo" includes a "carbonyloxyalkyl group", for example, an acyloxyalkyl group such as an ethylcarbonyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, dimethylaminoacetoxymethyl or 1-acetoxyethyl group; a 1-(alkoxycarbonyloxy)alkyl group such a 1-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl, ethoxycarbonyloxymethyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(t-butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl or 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl; a phthalidyl group; an oxodioxolenylmethyl group such as a 4-methyl-oxodioxolenylmethyl or 4-phenyl-oxodioxolenylmethyl, oxodioxolenylmethyl group or the like; an "aliphatic acyl group" described hereinbefore; an "aromatic acyl group" described hereinbefore; a "residual group of a succinic acid half-ester"; a "residual group of a phosphoric acid ester"; a "residual group forming an amino acid ester or the like"; a carbamoyl group; a carbamoyl group substituted with 1 or 2 lower alkyl groups; or a "carbonyloxyalkyloxycarbonyl group" such as a pivaloyloxymethyloxycarbonyl group. Such a derivative under investigation is administered intravenously to a test animal such as a rat or a mouse and the body fluids of the test animal are thereafter studied. If the parent compound or a pharmacologically acceptable salt thereof is detected in the body fluids of the test animal, the derivative under investigation is judged to have a protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo; and a preferred protecting group is an acetyl group.

An amino or amidino protecting group is not particularly restricted and preferably includes, an "aliphatic acyl group", for example, an alkylcarbonyl group such as a formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, octanoyl, lauroyl, palmitoyl or stearoyl group, a halogenated lower alkylcarbonyl group such as a chloroacetyl, dichloroacetyl, trichloroacetyl, or trifluoroacetyl group, a lower alkoxy lower alkylcarbonyl group such as a methoxyacetyl group, an unsaturated alkylcarbonyl group such as an (E)-2-methyl-2-butenoyl group, or the like; an "aromatic acyl group", for example an arylcarbonyl group such as a benzoyl, α-naphthoyl or β-naphthoyl group, a halogenated arylcarbonyl group such as a 2-bromobenzoyl or 4-chlorobenzoyl group, a lower alkylated arylcarbonyl group such as a 2,4,6-trimethylbenzoyl or 4-toluoyl group, a lower alkoxylated arylcarbonyl group such as a 4-anisoyl

group, a nitrated arylcarbonyl group such as a 4-nitrobenzoyl or 2-nitrobenzoyl group, a lower alkoxycarbonylated arylcarbonyl group such as a 2-(methoxycarbonyl)benzoyl group, an arylated arylcarbonyl group such as a 4-phenylbenzoyl group, or the like; an "alkoxycarbonyl group", for example, a lower alkoxycarbonyl group such as a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl group or a lower alkoxycarbonyl group substituted with a halogen atom or a tri-loweralkylsilyl group such as a 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl or 2-trimethylsilylethoxycarbonyl group; an "alkenyloxycarbonyl group" such as a vinyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl group; an "aryloxycarbonyl group", wherein said aryl group may optionally be substituted with 1 or 2 lower alkoxy or nitro groups or halogen atoms, such as a phenoxycarbonyl, 4-methoxyphenoxycarbonyl, 3,4-dimethoxyphenoxycarbonyl, 2-nitrophenoxycarbonyl, 4-nitrophenoxycarbonyl or 4-fluorophenoxycarbonyl group; a preferred protecting group is an ethoxycarbonyl group, a 1-(propionyloxy)ethoxycarbonyl group, or a 4-methoxyphenoxycarbonyl group, or 4-fluorophenoxycarbonyl group.

A carboxyl protecting group represents a "protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo" and a "protecting group which can be cleaved by a chemical process such as hydrogenolysis, hydrolysis, electrolysis or photolysis ". A "protecting group which can be cleaved by a chemical process" includes a "lower alkyl group" such as a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl or 2-ethylbutyl group; an "alkenyl group" such as an ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-ethyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 1-methyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl or 5-hexenyl group; an "alkynyl group" such as an ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 2-ethyl-2-propynyl, 2-butynyl, 1-methyl-2-butynyl, 2-methyl-2-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-pentynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 2-

methyl-2-pentynyl, 3-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl or 5-hexynyl group; a "halogenated lower alkyl group" such as a trifluoromethyl, trichloromethyl, difluoromethyl, dichloromethyl, dibromomethyl, fluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloroethyl, 2-bromoethyl, 2-chloroethyl, 2-fluoroethyl, 2-iodoethyl, 3-chloropropyl, 4-fluorobutyl, 6-iodohexyl or 2,2-dibromoethyl group; a "hydroxyl lower alkyl group" such as a 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3,4-dihydroxybutyl or 4-hydroxybutyl group; an "aliphatic acyl lower alkyl group" such as an acetylmethyl group; a lower alkyl group substituted with 1 to 3 aryl groups such as a benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, α-naphthylmethyl, β-naphthylmethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, 6-phenylhexyl, α-naphthyldiphenylmethyl, or 9-anthrylmethyl group; or an "aralkyl group" which is a lower alkyl group substituted with 1 to 3 aryl groups wherein said aryl group is substituted with a lower alkyl, lower alkoxy, nitro, halogen, cyano or alkoxycarbonyl group such as a 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyphenyldiphenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, 4-cyanobenzyl, 4-cyanobenzyldiphenylmethyl, bis(2-nitrophenyl)methyl, piperonyl or 4-methoxycarbonylbenzyl group; or a "silyl group" such as a trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-tert-butylsilyl, triisopropylsilyl, methyldiphenylsilyl, isopropyldiphenylsilyl, butyldiphenylsilyl or phenyldiisopropylsilyl group.

The compound having a "protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo" is an ester which forms a free acid or a salt thereof by hydrolysis or the like in the human body. A protecting group "which can be cleaved by biological process such as hydrolysis in vivo" includes an "alkoxy lower alkyl group", for example, a lower alkoxy lower alkyl group such as a methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-(isopropoxy)ethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, n-butoxymethyl or t-butoxymethyl group, a lower alkoxylated lower alkoxy lower alkyl group such as 2-methoxyethoxymethyl group, an aryloxy lower alkyl group such as a phenoxymethyl group, a halogenated lower alkoxy lower alkyl group such as a 2,2,2-trichloroethoxymethyl or bis(2-chloroethoxy)methyl group, or the like; a "lower alkoxycarbonyl lower alkyl group" such as a methoxycarbonylmethyl

group; a "cyano lower alkyl group" such as a cyanomethyl or 2-cyanoethyl group; a "lower alkyl thiomethyl group" such as a methylthiomethyl or ethylthiomethyl group; an "aryl thiomethyl group" such as a phenylthiomethyl or naphthylthiomethyl group; a "lower alkylsulfonyl lower alkyl group which may optionally be substituted with a halogen atom" such as a 2-methanesulfonylethyl or 2-trifluoromethanesulfonylethyl group; an "arylsulfonyl lower alkyl group" such as a 2-benzenesulfonylethyl or 2-toluenesulfonylethyl group; an "acyloxy lower alkyl group" for example, an aliphatic acyloxy lower alkyl group such as a formyloxymethyl, acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl, 2-formyloxyethyl, 2-acetoxyethyl, 2-propionyloxyethyl, 2-butyryloxyethyl, 2-pivaloyloxyethyl, 2-valeryloxyethyl, 2-isovaleryloxyethyl, 2-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyryloxypentyl, 1-pivaloyloxypentyl or 1-pivaloyloxyhexyl group, a cycloalkylcarbonyloxy lower alkyl group such as a cyclopentanoyloxymethyl, cyclohexanoyloxymethyl, 1-cyclopentanoyloxyethyl, 1-cyclohexanoyloxyethyl, 1-cyclopentanoyloxypropyl, 1-cyclohexanoyloxypropyl, 1- cyclopentanoyloxybutyl, or 1-cyclohexaoyloxybutyl group, an aromatic acyloxy lower alkyl group such as a benzoyloxymethyl group, or the like; a "carbonyloxyalkyl group" for example, an (alkoxycarbonyloxy)alkyl group such as a methoxycarbonyloxymethyl, ethoxycarbonyloxymethyl, propoxycarbonyloxymethyl, isopropoxycarbonyloxymethyl, butoxycarbonyloxymethyl, isobutoxycarbonyloxymethyl, pentyloxycarbonyloxymethyl, hexyloxycarbonyloxymethyl, cyclohexyloxycarbonyloxymethyl, cyclohexyloxycarbonyloxy(cyclohexyl)methyl, 1-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(propoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(tert-butoxycarbonyloxy)ethyl, 1-(pentyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(hexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclopenytyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(cyclopenytyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(cyclopentyloxycarbonyloxy)butyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)butyl, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl, 2-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(ethoxycarbonyloxy)ethyl, 2-

(propoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(butoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(isobutoxycarbonyloxy)ethyl, 2-(pentyloxycarbonyloxy)ethyl, 2-(hexyloxycarbonyloxy)ethyl, 1-(methoxycarbonyloxy)propyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)propyl, 1-(propoxycarbonyloxy)propyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)propyl, 1-(butoxycarbonyloxy)propyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)propyl, 1-(pentyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(hexyloxycarbonyloxy)propyl, 1-(methoxycarbonyloxy)butyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)butyl, 1-(propoxycarbonyloxy)butyl, 1-(isopropoxycarbonyloxy)butyl, 1-(butoxycarbonyloxy)butyl, 1-(isobutoxycarbonyloxy)butyl, 1-(methoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxycarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxycarbonyloxy)hexyl or 1-(ethoxycarbonyloxy)hexyl group; an oxodioxolenylmethyl group such as a (5-phenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl; [5-(4-methylphenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl or (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl group, or the like; a "phthalidyl group" such as a phthalidyl, dimethylphthalidyl or dimethoxyphthalidyl group; an "aryl group" such as a phenyl or indanyl group; an "alkyl group" described hereinbefore; a "carboxyalkyl group" such as a carboxymethyl group; or a "residual group forming an amide of an amino acid" such as a phenylalanine. Such a derivative under investigation is administered intravenously to a test animal such as a rat or a mouse and the body fluids of the test animal are thereafter studied. If the parent compound or a pharmacologically acceptable salt thereof is detected in the body fluids of the test animal, the derivative under investigation is judged to have a protecting group which can be cleaved by a biological process such as hydrolysis in vivo; and a preferred group is an ethyl group.

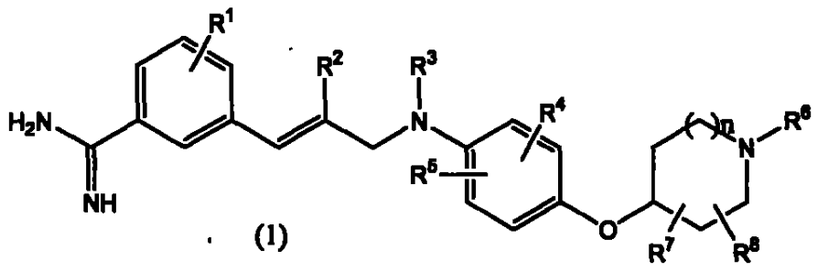
The compounds of the present invention are exemplified in Table 1. In Table 1 the following abbreviations are used: Et represents an ethyl group; MS represents a $-CH_2SO_2$ group; Ph represents a phenyl group; Pyr represents a pyridyl group; Pyrm represents a pyrimidinyl group; cPn represents a cyclopentyl group, $-(CH_2)_3-$(5) represents a 5-membered cyclic group wherein R^6 and R^7 taken together form a trimethylene group; C_3H_4NO represents a 4,5-dihydrooxazol-2-yl group; C_4H_6N represents a 4,5-dihydro-3H-

192

pyrrol-2-yl group; C_3H_4NS represents a 4,5-dihydrothiazol-2-yl group; C_5H_8N represents a 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl group; $C_6H_{10}N$ represents a 3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl group; C_4H_6NS represents a 5,6-dihydro-2H-[1,4]thiazin-3-yl group; C_5F_4N represents a 2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-yl group; $H(CH_3CH_2N)C$ represents a N-ethylformimidoyl group; $-(CH_2)_2-$ represents an ethylene group which R^7 at 2 position and R^8 at 6 position taken together form; and $C_8H_{14}N$ represents a 3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-azonin-9-yl group.

193

Table 1



(I)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1

194

20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1
29	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1

49	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1

196

78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
87	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1

197

107	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
114	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
116	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
120	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1

198

136	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1

199

165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
172	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0

194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
203	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0

200
201

223	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0

102

252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
261	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	0

281	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
284	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
290	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
292	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
294	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
308	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0

204

310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2

205

339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2

368	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
377	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2

207

397	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2

208

426	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
435	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
449	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2

209

455	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
464	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
470	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
472	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2

20

484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1

210
211

513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
535	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1

212

542	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
543	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
551	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
557	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
566	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1

213

571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
590	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1

214

600	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
601	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
609	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
613	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
622	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1

215

629	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
637	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
638	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
644	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1

216

658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0

217

687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
707	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0
710	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0

218

716	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
725	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
731	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
732	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0

219

745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
754	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0

220

774	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
778	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
783	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0
798	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
801	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0

220
221

803	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
812	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0

222

832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	0
841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2

223

861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2
870	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
872	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
886	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2

229

890	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
895	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
899	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2

919	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_6NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
926	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
928	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
930	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
942	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2

226

948	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
952	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
957	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
966	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
974	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2

227

977	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2
986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2

228

1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0

229

1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1

230

1064	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1073	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0

230
231

1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1102	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1

232

1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2

233

1151	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0

234

1180	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1189	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1190	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1191	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1192	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1193	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1194	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1195	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1196	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1197	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1198	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1199	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1200	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1201	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1202	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1203	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1204	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1205	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1206	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1207	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1208	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1

235

1209	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1210	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1211	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1212	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1213	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1214	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1215	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1216	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1217	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1218	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1219	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1220	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1221	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1222	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1223	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1224	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1225	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1226	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1227	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1228	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1229	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1230	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1231	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1232	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1233	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1234	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1235	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1236	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1237	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1

236

1238	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1239	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1240	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1241	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1242	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1243	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1244	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1245	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1246	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1247	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1248	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1249	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1250	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1251	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1252	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1253	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1254	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1255	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1256	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1257	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1258	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1259	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1260	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1261	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1262	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1263	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1264	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1265	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1266	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1

237

1267	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1268	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1269	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1270	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1271	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1272	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1273	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1274	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1275	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1276	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1277	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1278	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1279	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1280	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1281	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1282	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1283	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1284	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1285	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1286	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1287	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1288	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1289	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1290	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1291	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1292	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1293	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1294	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1295	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1

238

1296	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1297	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1298	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1299	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1300	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1301	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1302	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1303	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1304	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1

239

1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1

240

1354	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1363	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1364	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1365	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1366	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1367	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1368	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1369	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1370	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1371	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1372	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1373	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1374	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1375	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1376	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1377	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1378	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1379	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1380	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1381	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1382	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1

240
241

1383	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1384	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1385	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1386	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1387	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1388	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1389	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1390	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1391	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1392	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1393	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1394	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1395	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1396	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1397	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1398	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1399	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1400	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1401	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1402	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1403	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1404	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1405	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1406	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1407	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1408	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1409	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1410	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1411	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0

702

1412	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1413	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1414	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1415	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1416	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1417	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1418	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1419	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1420	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1421	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1422	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1423	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1424	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1425	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1426	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1427	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1428	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1429	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1430	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1431	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1432	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1433	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1434	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1435	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1436	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1437	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1438	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1439	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1440	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_6N	H	H	1

283

1441	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1442	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1443	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1444	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1445	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1446	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1447	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1448	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1449	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1450	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1

244

1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	0
1483	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_6N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6N	H	H	1

The preferred compounds in the above exemplification compounds are those of exemplification compound number of 14 (example 27), 21 (example 41), 22 (example 47), 23 (example 49), 25 (example 53), 26 (example 55), 53 (example 65), 54 (example 67), 81 (example 59), 82 (example 61), 85 (example 45), 109

(example 77), 110 (example 79), 137 (example 71), 138 (example 73), 507 (example 6), 518 (example 28), 523 (example 38), 525 (example 42), 526 (example 48), 527 (example 50), 529 (example 54), 530 (example 56), 557 (example 66), 558 (example 68), 585 (example 60), 586 (example 62), 589 (example 46), 613 (example 78), 614 (example 80), 641 (example 72), 642 (example 74), 1027 (example 89), 1029 (example 94), 1081 (example 86) and 1099 (example 87),

and particularly preferred compounds include:

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 14, example 27),

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 22, example 47),

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 23, example 49),

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 25, example 53),

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 53, example 65),

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (exemplification compound number 109, example 77),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 507, example 6),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-

pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 518, example 28),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 523, example 38),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 525, example 42),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 526, example 48),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 527, example 50),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 529, example 54),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 557, example 66),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 585, example 60),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 589, example 46),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 613, example 78),

247

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 641, example 72),

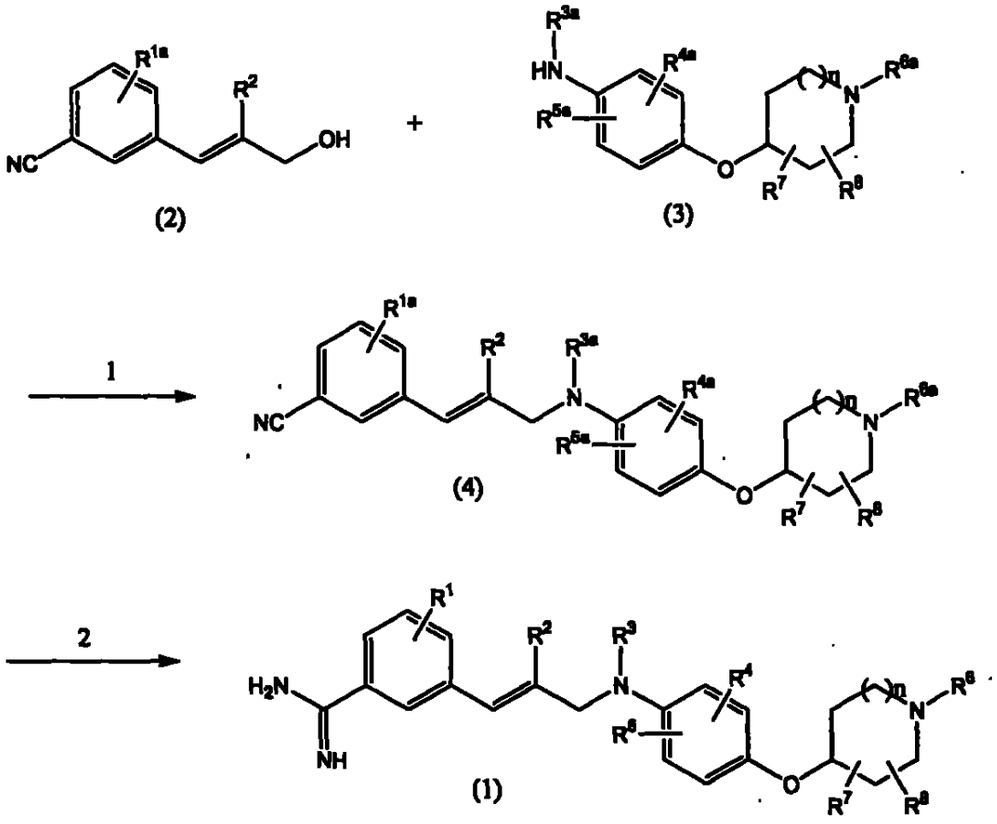
N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 1027, example 89),

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 1029, example 94), and

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(N-ethylformimidoyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (exemplification compound number 1099, example 87).

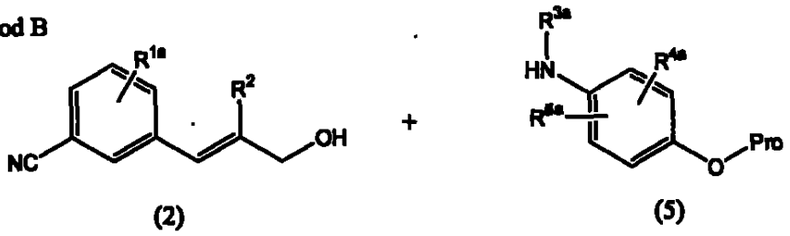
The compound (1) of the present invention can be prepared by the following methods.

method A

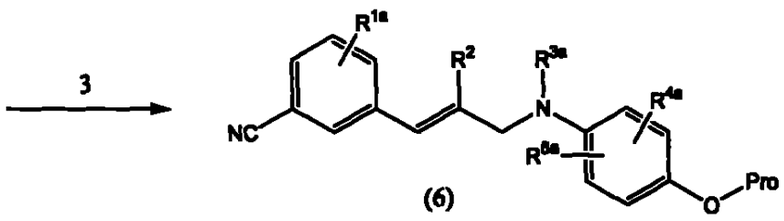


249

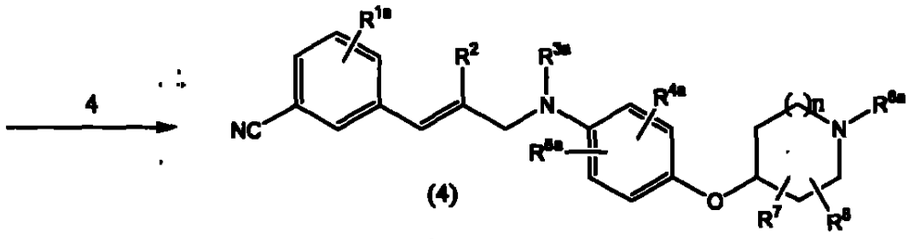
method B



(2) (5)



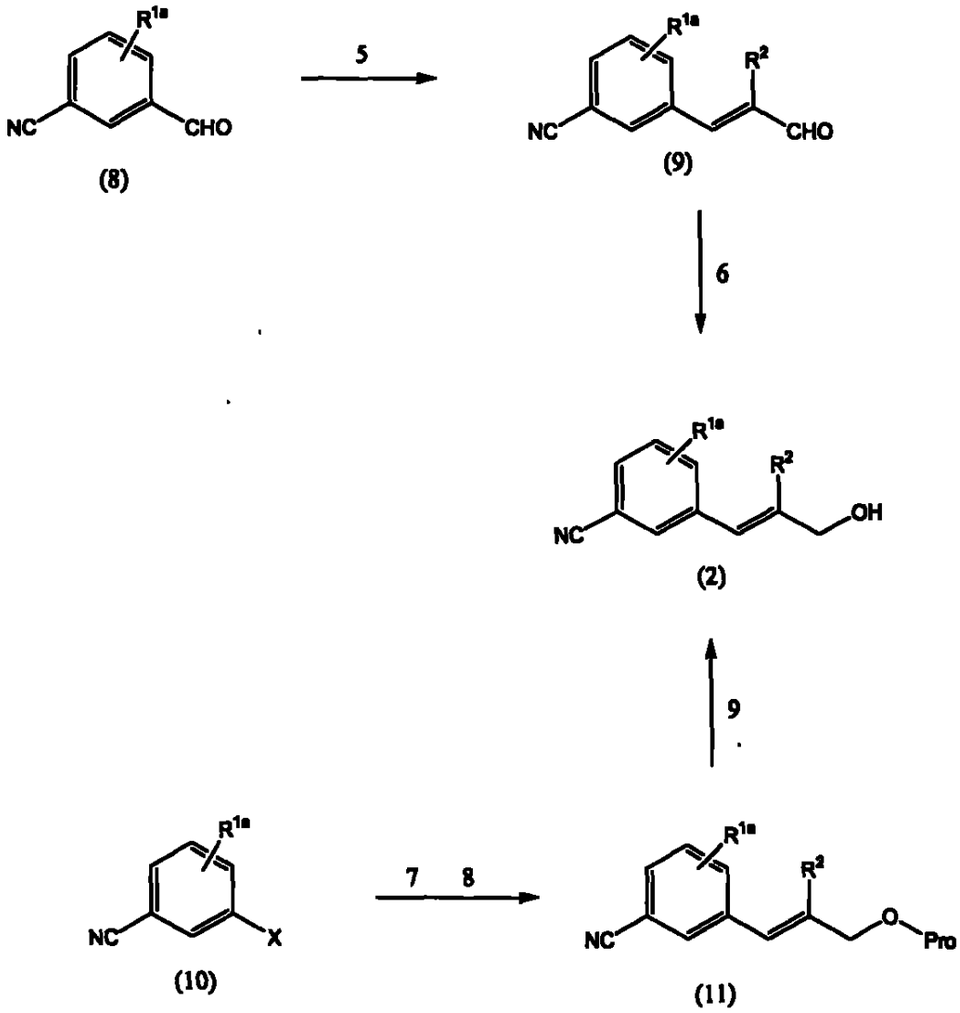
(6)



(4)

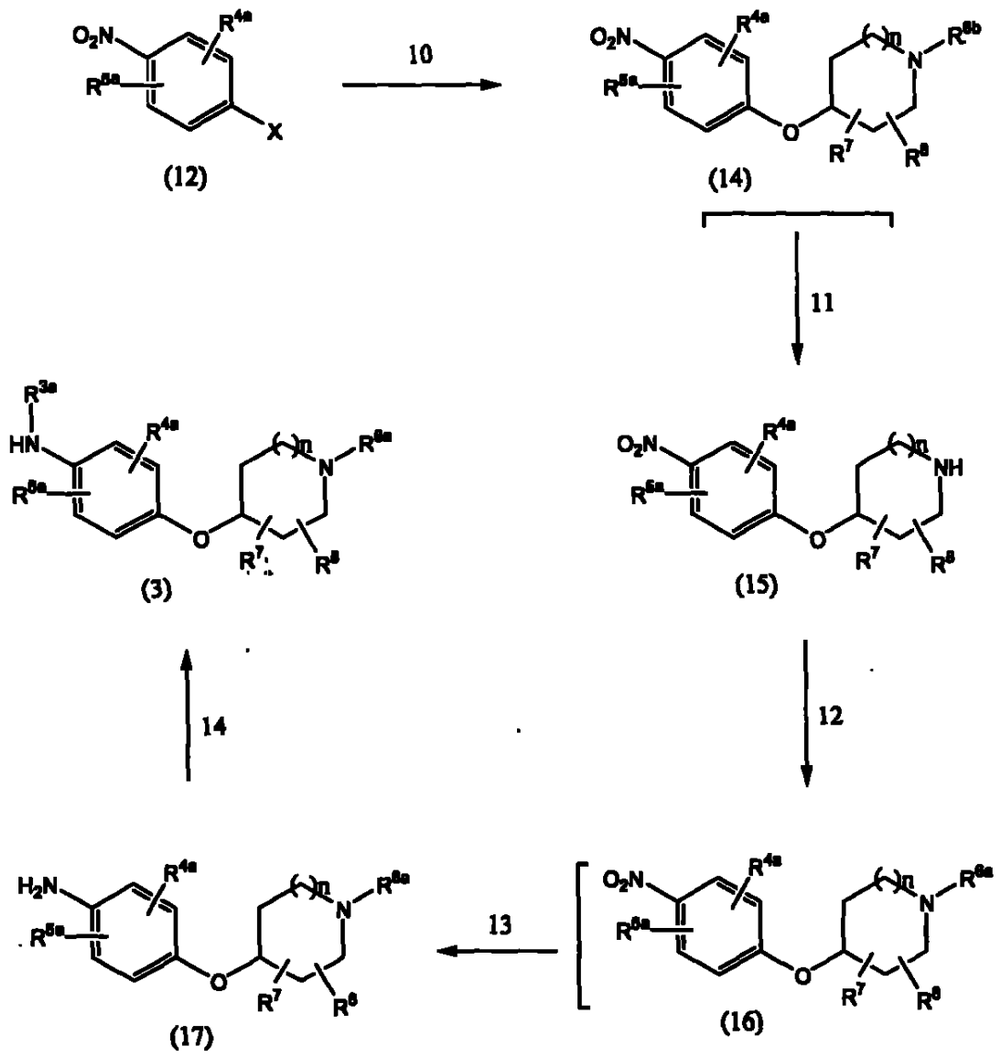
250

method C


R1a
NC
CHO
(8)
5
R1a
R2
NC
CHO
(9)
6
R1a
R2
NC
OH
(2)
9
R1a
NC
X
(10)
7 8
R1a
R2
NC
O
Pro
(11)

250
251

method D



In the above reaction schemes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 and n are as defined hereinbefore. R^{1a} represents a protected R^1 group or a group having a protected substituent on R^1; R^{3a} represents a protected R^3 group or a group having a protected substituent on R^3; R^{4a} represents a protected R^4 group or a group having a protected substituent on R^4; R^{5a} represents a protected R^5 group or a group having a protected substituent on R^5; and R^{6a} represents a protected R^6 group or a group having a protected substituent on R^6. R^{6b} represents R^{6a} or an amino protecting group. Pro represents a hydroxyl protecting group. X represents a halogen atom or a hydroxyl group.

252

Method A is a process for the preparation of a compound (1) of the present invention.

(Step 1)

This step is a process for the preparation of a compound of general formula (4), which process is accomplished by a coupling reaction of a compound of general formula (2) with a compound of general formula (3) in the presence of a phosphine compound and an azo compound in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 1 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes an aliphatic hydrocarbon such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; or an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; preferably a halogenated hydrocarbon (dichloromethane) or an ether (particularly diethyl ether or tetrahydrofuran).

The phosphine compound employed in Step 1 includes, for example, a tri C_1-C_6 alkylphosphine such as trimethylphosphine, triethylphosphine, tripropylphosphine, tributylphosphine, tripentylphosphine, trihexylphosphine or the like; a tri C_6-C_{10} arylphosphine such as triphenylphosphine, triindenylphosphine, trinaphthylphosphine or the like; or a tri C_6-C_{10} arylphosphine wherein said aryl group may optionally be substituted with a C_1-C_4 alkyl group such as tolyldiphenylphosphine, tritolylphosphine, trimesitylphosphine, tributylphenylphosphine, tri-6-ethyl-2-naphthylphosphine or the like; preferably a tri C_1-C_6 alkylphosphine (particularly trimethylphosphine, triethylphosphine, tripropylphosphine or tributylphosphine) or a tri C_6-C_{10} arylphosphine (particularly triphenylphosphine, triindenylphosphine or trinaphthylphosphine) and more preferably tributylphosphine or triphenylphosphine.

The azo compound employed in Step 1 includes, for example, azodicarbonyldipiperidine or a di C_1-C_4 alkyl azodicarboxylate such as dimethyl azodicarboxylate, diethyl azodicarboxylate, dipropyl azodicarboxylate or dibutyl azodicarboxylate; preferably azodicarbonyldipiperidine, dimethyl

253

azodicarboxylate or diethyl azodicarboxylate.

The reaction temperature of Step 1 varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range between -50°C and 100°C, and preferably between 0°C and 60°C.

The reaction time of Step 1 varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 5 minutes to 24 hours and preferably from 10 minutes to 6 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 1 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example, if insoluble material is present in the reaction mixture, the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated to afford a residue. Or after the reaction, the reaction mixture is concentrated, then the residue is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

(Step 2)

This step is a process for the preparation of a compound of general formula (1), which process is accomplished by the following essential reaction:

reaction (a): conversion of a cyano group to an amidino group,

and, if necessary, by an appropriate combination of the following optional reactions:

reaction (b): deprotection of a protected amino group,

reaction (c): introduction of a desired substituent at an amino group,

reaction (d): hydrolysis of an ester, and

reaction (e): deprotection of a protected hydroxyl group.

The essential reaction (a), which is the conversion of a cyano group to an amidino group, can be accomplished by a conventional procedure known to those skilled in the art, for example,

(1) by reaction of a starting material with an alcohol in the presence of an acid in the presence or absence of an inert solvent (preferably in the presence

254

of an inert solvent), followed by ammonolysis of the product (an iminoether compound) or

(2) by a reaction of a starting material with hydroxylamine in the presence or absence of a base in an inert solvent, followed by hydrolysis of the product (an amidoxime compound).

The reaction (a) (1) is a two step reaction and the first step reaction is the reaction of a nitrile group with an alcohol in the presence of an acid to afford an imino ether compound.

There is no particular limitation on the solvent employed in the first step of reaction (a)(1) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; an ester such as methyl acetate or ethyl acetate; a nitro compound such as nitromethane; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; or a mixture thereof; preferably an aromatic hydrocarbon (particularly benzene) or a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane) and more preferably a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane).

The reaction can also be carried out in an excess of the alcohol (for example methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; preferably methanol or ethanol) as a solvent and a reagent and the reaction is usually conducted in an alcohol provided that there is no obstacle.

The acid employed in the first step of reaction (a)(1) includes, for example, a mineral acid such as hydrogen chloride, hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, perchloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid; a sulfonic acid such as methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid; or a Lewis acid such as boron trifluoride, aluminum

255

chloride, iron (III) chloride, zinc chloride or mercuric (II) chloride; preferably a mineral acid or a Lewis acid and more preferably hydrogen chloride.

The reaction temperature of the first step of reaction (a)(1) varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the first step of reaction (a)(1) varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 48 hours and preferably from 1 hour to 15 hours.

After the reaction the desired compound of the first step of reaction (a)(1) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure (for example concentration of the reaction mixture). The product of reaction (a)(1) can be used in the next reaction without further isolation or purification.

The second step of reaction (a)(1) is an ammonolysis reaction of the iminoether compound obtained from the first step, which reaction is usually carried out in the presence of ammonium ion in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in the second step of reaction (a)(1) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; water; or a mixture of an alcohol and water. Preferred solvents are methanol, ethanol, water, aqueous methanol or aqueous ethanol, and particularly preferred solvents are aqueous methanol or aqueous ethanol.

The ammonium ion source in the second step of reaction (a)(1) includes, for example, aqueous ammonium solution, ammonium chloride, ammonium carbonate or a mixture thereof, preferably ammonium chloride.

The pH in the second step of reaction (a)(1) is in the range between neutral and weak basic. It is preferably adjusted between 7 and 9 by using aqueous ammonium solution and hydrochloric acid.

The reaction temperature of the second step of reaction (a)(1) varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range

256

between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the second step of reaction (a)(1) varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 48 hours and preferably from 1 hour to 15 hours.

After the reaction, the desired compound of the second step of reaction (a)(1) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to afford the desired compound or the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like; the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

The reaction (a) (2) is a two step reaction and the first step reaction is reaction of a nitrile group with a hydroxylamine in an inert solvent, if necessary in the presence of a base to afford an amidoxime compound.

There is no particular limitation on the solvent employed in the first step of reaction (a)(2) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; a nitro compound such as nitromethane; a nitrile such as acetonitrile or isobutyronitrile; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; or water; preferably an alcohol (particularly methanol or ethanol).

The source of hydroxylamine employed in the first step of reaction (a)(2)

257

includes an aqueous solution or an organic solution of hydroxylamine, or an acid addition salt of hydroxylamine.

There is no particular limitation on the base employed in the first step of reaction (a)(2) provided that when an acid addition salt of hydroxylamine is employed, it can neutralize said acid addition salt (when a solution of hydroxylamine is used, a base is not always used) and includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal acetate such as sodium acetate; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; or an organic base such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal carbonate (particularly sodium carbonate) or an alkali metal alkoxide (particularly potassium t-butoxide).

The reaction temperature of the first step of reaction (a)(2) varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 50°C and 100°C.

The reaction time of the first step of reaction (a)(2) varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 1 hour to 24 hours and preferably from 5 hours to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of the first step of reaction (a)(2) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure (for example concentration of the reaction mixture). The product can be used next reaction without isolation and purification.

The second step of reaction (a)(2) is hydrogenolysis of the amidoxime compound obtained from the first step of reaction of (a)(2).

Before the hydrogenolysis the hydroxyl group is modified by addition of

258

a removable group, which is usually an acetyl group and the acetylation reaction is carried out by using acetic anhydride in acetic acid, if necessary in a solvent.

There is no particular limitation on the solvent for the acetylation provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; a nitro compound such as nitromethane; or nitrile such as acetonitrile or isobutyronitrile, preferably a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane) or an ether (particularly tetrahydrofuran).

The reaction temperature of the acetylation varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 10°C and 50°C.

The reaction time of the acetylation varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 1 hour to 24 hours and preferably from 5 hours to 12 hours.

After the reaction the desired compound of the acetylation can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure (for example concentration of the reaction mixture). The product can be used next reaction without further isolation or purification.

The hydrogenolysis of the amidoxime compound (deacetoxylation of the acetylated hydroxyl group) is usually conducted in the same solvent as that of the first step of reaction (a)(2) (acetylation). However, if necessary, the solvent of the first step of reaction (a)(2) (acetylation) is distilled off, the residue is dissolved in another solvent and then the hydrogenolysis (deacetoxylation) is conducted.

There is no particular limitation on the solvent for the hydrogenolysis

provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; a nitro compound such as nitromethane; a nitrile such as acetonitrile or isobutyronitrile; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; a carboxylic acid such as formic acid or acetic acid; water; or a mixture thereof, preferably an alcohol (particularly methanol or ethanol), acetic acid or a mixture thereof.

There is no particular limitation on the catalyst of the catalytic reduction provided that it is usually used in catalytic reductions. Such a catalyst includes, for example, palladium black, palladium – charcoal, palladium hydroxide, palladium hydroxide – charcoal, Raney nickel, rhodium – aluminum oxide, palladium – barium sulfate, platinum oxide or platinum black; preferably palladium – charcoal.

The reaction temperature of the second step of reaction (a) (2) varies depending on the starting materials and reagents. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 80°C.

The reaction time of the second step of reaction (a) (2) varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 1 hour to 24 hours and preferably from 5 hours to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of the second step of reaction (a) (2) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered in order to remove the catalyst, followed by concentration of the filtrate to afford the desired compound or the filtrate is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like; the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the

960

desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

The "deprotection of a protected amino group" as an optional reaction (b) of Step 2 is carried out according to a conventional procedure known to those skilled in the art as follows.

When the amino-protecting group is a formyl, acetyl, benzoyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, 2-trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-bromo-t-butoxycarbonyl, 2,2-dibromo-t-butoxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, (1-phenyl)benzyloxycarbonyl, 9-anthrylmethyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl or p-nitrobenzyloxycarbonyl group, said protecting group can be removed by treatment of the compound having said protecting group with an acid in an inert solvent or in an aqueous solvent. In this reaction the desired product can be obtained as an acid addition salt.

The acid employed in this process includes, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid or trifluoroacetic acid; preferably hydrochloric acid, sulfuric acid, hydrobromic acid or trifluoroacetic acid.

There is no particular limitation on the solvent for this deprotection reaction provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an ester such as methyl acetate or ethyl acetate; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol or butanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; an aliphatic acid such as formic acid or acetic acid; water; or a mixture thereof, preferably a halogenated hydrocarbon, an ether, an alcohol, an aliphatic acid or a mixture thereof and more preferably a halogenated

hydrocarbon (particularly dichloromethane), an ether (particularly tetrahydrofuran or dioxane), an aliphatic acid (particularly acetic acid), or an alcohol (particularly methanol or ethanol), water or a mixture thereof.

The reaction temperature of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and acid employed. It is usually in the range between -10°C and 150°C, and preferably between 0°C and 100°C.

The reaction time of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and acid employed. It is usually in the range from 5 minutes to 48 hours and preferably from 10 minutes to 15 hours.

After the reaction, a desired compound of (b) process of step 2 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered to afford the desired compound as a precipitate; if necessary the reaction mixture is neutralized, and the neutralized mixture is concentrated to dryness to afford the desired compound; or water is added to the reaction mixture, if necessary the aqueous mixture is neutralized, the aqueous or neutralized mixture is extracted with a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the amino protecting group is an alkanoyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, aryldicarbonyl, aralkyl or aralkyloxycarbonyl group, said protecting group can be removed by treatment of the compound having said protecting group with a base in an inert solvent or an aqueous solvent.

The base employed in this step includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; an alkali metal alkoxide

262

such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; an alkali metal mercaptan such as sodium methylmercaptan or sodium ethylmercaptan or an organic base such as hydrazine, methylamine, dimethylamine, ethylamine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal carbonate (particularly sodium carbonate or potassium carbonate), an alkali metal hydroxide (particularly sodium hydroxide or potassium hydroxide), an alkali metal alkoxide (particularly sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide) or an organic base (particularly hydrazine or methylamine).

There is no particular limitation on the solvent for this deprotection reaction provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol or butanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamde; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; water or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore, preferably a halogenated hydrocarbon, an ether, an alcohol or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore and more preferably an ether (particularly tetrahydrofuran or dioxane), an alcohol (particularly methanol or ethanol) or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore.

The reaction temperature of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and base employed. It is usually in the range between -10°C and 50°C, and preferably between -5°C and 10°C.

The reaction time of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and base employed. It is usually in the range from 5 minutes to 20 hours and preferably from 10 minutes to 3 hours.

After the reaction, the desired compound of the deprotection reaction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the precipitate in the reaction mixture is filtered to afford the desired compound; if necessary after the reaction mixture is neutralized with an acid, the neutralized mixture is concentrated to afford the desired compound; water is added to the reaction mixture, the pH of the mixture is adjusted to afford the desired compound as a precipitate; or the pH-adjusted aqueous mixture is extracted with a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, the organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and then the organic layer is concentrated to afford the desired compound. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the amino protecting group is a t-butoxycarbonyl group, said protecting group can be removed by treatment of the compound having said protecting group with a silyl compound or a Lewis acid in an inert solvent.

The silyl compound employed in this reaction includes, for example, trimethylsilyl chloride, trimethylsilyl iodide or trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate. The Lewis acid employed in this reaction includes, for example, aluminum chloride or the like.

There is no particular limitation on the solvent for this deprotection reaction provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; or a nitrile such as acetonitrile, preferably a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane or chloroform) or a nitrile (particularly acetonitrile).

The reaction temperature of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, reagents and solvent employed. It is usually in the range between -20°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the deprotection reaction varies depending on the starting materials, reagents and solvent employed. It is usually in the range

from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 3 hours.

After the reaction, the desired compound of the deprotection reaction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated, to the residue is added water, the aqueous mixture is basified, followed by filteration to afford the desired product or the aqueous mixture is extracted with a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the amino protecting group is an allyloxycarbonyl group, the protecting group can be removed by the same procedure as that of an aralkyl group or the like, for example catalytic reduction, that is, by treatment of the compound having said protecting group with palladium and triphenylphosphine or nickel tetracarbonyl.

When the amino protecting group is an aralkyl or C_7-C_{11} aralkyloxycarbonyl group, said protecting group can usually be removed by treatment of the compound having said protecting group with a reduction reagent (preferably catalytic reduction in the presence of a catalyst) or with an oxidizing reagent in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent for the catalytic reduction provided that it has no adverse effect on the reaction. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane or cyclohexane; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; an ester such as ethyl acetate or propyl acetate; an alcohol such as methanol, ethanol or 2-propanol; an aliphatic acid such as formic acid or acetic acid; or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore, preferably an aliphatic hydrocarbon, an aromatic hydrocarbon, an ether, an ester, an alcohol, an aliphatic acid or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore, and more preferably an alcohol (particularly methanol or ethanol), an aliphatic acid (particularly formic acid or acetic acid) or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore.

There is no particular limitation on the catalyst for the catalytic reduction provided that it can usually be used in catalytic reduction. Such a catalyst includes, for example, palladium – charcoal, Raney nickel, rhodium – aluminum oxide, or palladium – barium sulfate; preferably palladium – charcoal or Raney nickel.

There is no particular limitation on the hydrogen pressure in the catalytic reduction. The pressure is usually in the range between 1 and 10 atmospheric pressure, preferably 1 atmospheric pressure.

The reaction temperature of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, solvent, reducing agent employed and the like and is usually in the range between 0°C and 100°C, and preferably between 10°C and 50°C.

The reaction time of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, solvent, reducing agent employed, the reaction temperature and the like and is usually in the range from 15 minutes to 24 hours; and preferably from 30 minutes to 12 hours.

After the reaction the desired compound of the catalytic reduction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered in order to remove the catalyst in the reaction mixture, the filtrate is concentrated to afford the desired compound; water is added to the reaction mixture, the aqueous mixture is basified and then the basified mixture is filtered to afford the desired compound as a precipitate; or the resulting mixture is extracted with a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

There is no particular limitation on the solvent for this deprotection reaction with an oxidizing agent provided that it has no adverse effect on the reaction. Such a solvent includes, for example, a ketone such as acetone; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform or carbon

tetrachloride; a nitrile such as acetonitrile; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide; or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore, preferably a ketone, a halogenated hydrocarbon, a nitrile, an ether, an amide, a sulfoxide or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore and more preferably a ketone (particularly acetone), a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane), a nitrile (particularly acetonitrile), an amide (particularly hexamethylphosphoric triamide), a sulfoxide (particularly dimethyl sulfoxide) or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore.

The oxidizing agent employed in the deprotection reaction includes, for example, potassium persulfate, sodium persulfate, ceric ammonium nitrate (CAN) or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ), and preferably CAN or DDQ.

The reaction temperature of the oxidative deprotection reaction varies depending on the starting material, solvent and oxidizing reagent employed. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 10°C and 50°C.

The reaction time of the oxidative deprotection reaction varies depending on the starting material, solvent and oxidizing reagent employed. It is usually in the range from 15 minutes to 24 hours and preferably from 30 minutes to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of the oxidative deprotection reaction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered in order to remove the oxidizing reagent in the reaction mixture, the filtrate is concentrated to afford the desired product; water is added to the reaction mixture, the aqueous mixture is basified and then the basified mixture is filtered to afford the desired compound as a precipitate; or the resulting mixture is extracted with a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus

obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

The optional reaction (c) is a process for "introduction of a desired substituent at an amino group", which process is accomplished by reaction of the starting material with a reagent of formula R^6-Xa (wherein Xa is a halogen atom (particularly a fluorine or chlorine atom) or an alkoxy group (particularly a methoxy or ethoxy group)) in an inert solvent in the presence or absence of a base.

There is no particular limitation on the solvent employed in the reaction (c) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; a nitro compound such as nitromethane; a nitrile such as acetonitrile or isobutyronitrile; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; or a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; preferably an alcohol (particularly ethanol).

The base employed in the reaction (c) includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; or an organic base such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal carbonate (particularly sodium carbonate or potassium carbonate) or an organic base (particularly triethylamine).

The reaction temperature of the reaction (c) varies depending on the starting materials, reagents and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the reaction (c) varies depending on the starting materials, reagents and the reaction temperature. It is usually in the range from 1 hour to 48 hours and preferably from 5 hours to 15 hours.

After the reaction, the desired compound of the reaction (c) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to afford the desired compound or the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

The optional reaction (d) is a process for "hydrolysis of an ester", which process is accomplished by hydrolysis of the starting material with an acid or base in the presence or absence of a solvent according to a conventional procedure known to those skilled in the art, preferably by hydrolysis of said compound with an acid.

There is no particular limitation on the solvent employed in the reaction (d) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; or a mixture of water and the alcohol indicated hereinbefore; preferably aqueous methanol or aqueous ethanol.

The acid employed in the reaction (d) includes, for example, a mineral acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, nitric acid, perchloric acid, sulfuric acid or phosphoric acid; a sulfonic acid such as methanesulfonic acid, trifluoromethanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid; or a carboxylic acid such as fumaric acid, succinic acid, citric acid, tartaric acid, oxalic acid, maleic acid or

269

the like; preferably a mineral acid (particularly hydrochloric acid).

The base employed in the reaction (d) includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; preferably sodium hydroxide.

The reaction temperature of the reaction (d) varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. When an acid is used, it is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 50°C and 100°C. When a base is used, it is usually in the range between -10°C and 50°C, and preferably between -5°C and 10°C.

The reaction time of the reaction (d) varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. When an acid is used, it is usually in the range from 30 minutes to 48 hours and preferably from 3 hours to 10 hours. When a base is used, it is usually in the range from 5 minutes to 10 hours and preferably from 10 minutes to 3 hours.

After the reaction, the desired compound of the reaction (d) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to afford the desired compound; or the reaction mixture is acidified by using an acid (for example hydrochloric acid) and the acidified mixture is filtered to afford the desired product as a precipitate; or the acidified mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. In addition carbon dioxide can be passed through the aqueous reaction mixture or sodium carbonate or potassium carbonate is added to the aqueous reaction mixture to afford a carbonate salt of the desired compound. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

The optional reaction (e) is a process for "deprotection of a protected

220

hydroxyl group", which process is accomplished according to a procedure described by T.W. Greene & P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc.

When the hydroxyl protecting group is a formyl, acetyl, benzoyl, tetrahydropyran-2-yl, 3-bromotetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl, 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrothiofuran-2-yl, methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl, t-butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, bis(2-chloroethoxy)methyl, 1-ethoxyethyl, 1-(isopropoxy)ethyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, 2-trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-bromo-t-butoxycarbonyl, 2,2-dibromo-t-butoxycarbonyl, vinyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, (1-phenyl)benzyloxycarbonyl, 9-anthrylmethyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, or p-nitrobenzyloxycarbonyl group, such a protecting group can be removed by treatment of a compound having said protecting group with an acid in an inert solvent or an aqueous solvent.

The acid employed in the reaction (e) is, for example, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hyrobromic acid or trifluoroacetic acid, preferably hydrochloric acid, sulfuric acid, hyrobromic acid or trifluoroacetic acid.

There is no particular limitation on the solvent employed in the reaction (e) provided that it has no adverse effects on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an ester such as methyl acetate or ethyl acetate; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol or butanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; an aliphatic acid such as formic acid or acetic acid, water or a mixture of water and an organic solvent indicated hereinbefore, preferably a halogenated hydrocarbon, an ether, an ester, an alcohol, an aliphatic acid or a mixture of water and an organic solvent indicated hereinbefore and more preferably a

halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane), an ether (particularly tetrahydrofuran or dioxane), an ester (particularly ethyl acetate), an aliphatic acid (particularly acetic acid), water or a mixture of water and an organic solvent indicated hereinbefore.

The reaction temperature of the reaction (e) varies depending on the starting materials, solvents and acid employed. It is usually in the range between -10°C and 150°C, preferably between 0°C and 60°C.

The reaction time of the reaction (e) varies depending on the starting material, solvent and acid employed. It is usually in the range from 5 minutes to 20 hours, preferably from 10 minutes to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of the reaction (e) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture, if necessary is neutralized, is concentrated to afford the desired compound; or the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the hydroxyl protecting group is an alkanoyl, carboxylated alkanoyl, haloalkanoyl, alkoxyalkanoyl, unsaturated alkanoyl, arylcarbonyl, haloarylcarbonyl, alkylated arylcarbonyl, carboxylated arylcarbonyl, nitrated arylcarbonyl, alkoxycarbonylated arylcarbonyl or an arylated arylcarbonyl, such a protecting group can be removed by treatment of a compound having said protecting group with a base in an inert solvent or an aqueous solvent.

The base employed in the reaction (e) includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium

272

methoxide; an alkali metal mercaptan such as sodium methylmercaptan or sodium ethylmercaptan or an organic base such as hydrazine, methylamine, dimethylamine, ethylamine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal carbonate (particularly sodium carbonate or potassium carbonate), an alkali metal hydroxide (particularly sodium hydroxide or potassium hydroxide), an alkali metal alkoxide (particularly sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium t-butoxide) or an organic base (particularly hydrazine or methylamine).

There is no particular limitation on the solvent employed in the reaction (e) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting material at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol or butanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore, preferably a halogenated hydrocarbon, an ether, an alcohol, or a mixture of water and a solvent indicated hereinbefore and more preferably an ether (particularly tetrahydrofuran or dioxane), an alcohol (particularly methanol or ethanol), or a mixture of water and the solvent indicated hereinbefore.

The reaction temperature of the reaction (e) varies depending on the starting materials, solvents and base employed. It is usually in the range between -10°C and 150°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the reaction (e) varies depending on the starting material, solvent and base employed. It is usually in the range from 50 minutes to 20 hours and preferably from 10 minutes to 5 hours.

2-23

After the reaction, the desired compound of the reaction (e) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to afford the desired compound; then the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the hydroxyl protecting group is an aralkyl or aralkyloxycarbonyl group, such a group can preferably be removed by treatment of the compound having said protecting group with a reducing reagent (preferably catalytic reduction in the presence of a catalyst) or an oxidizing reagent in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent for the catalytic reductive deprotection reaction provided that it has no adverse effect on the reaction. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane or cyclohexane; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; an ester such as ethyl acetate or propyl acetate; an alcohol such as methanol, ethanol or 2-propanol; an aliphatic acid such as formic acid or acetic acid; or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore, preferably an aliphatic hydrocarbon, an aromatic hydrocarbon, an ether, an ester, an alcohol, an aliphatic acid or a mixture of water and an organic solvent indicated hereinbefore, and more preferably an alcohol (particularly methanol or ethanol), an aliphatic acid (particularly formic acid or acetic acid) or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore.

There is no particular limitation on the catalyst for the catalytic reduction provided that it can usually be used in catalytic reduction. Such a catalyst includes, for example, palladium – charcoal, Raney nickel, rhodium – aluminum oxide, or palladium – barium sulfate and preferably palladium – charcoal or Raney nickel.

There is no particular limitation on the pressure of hydrogen in the catalytic reduction. The pressure is usually in the range between 1 and 10

atmospheric pressure and preferably 1 atmospheric pressure.

The reaction temperature of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, solvents, reducing agent employed and the like. It is usually in the range between 0°C and 100°C, and preferably between 10°C and 50°C.

The reaction time of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, solvents, reducing agent employed, the reaction temperature and the like. It is usually in the range from 15 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 3 hours.

After the reaction, the desired compound of the catalytic reduction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered in order to remove the catalyst in the reaction mixture, the filtrate is concentrated, the residue is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

There is no particular limitation on the solvent for the deprotection reaction with an oxidizing agent provided that it has no adverse effect on the reaction. Such a solvent includes, for example, a ketone such as acetone; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform or carbon tetrachloride; a nitrile such as acetonitrile; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane; an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or hexamethylphosphoric triamide; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide; or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore, preferably a ketone, a halogenated hydrocarbon, a nitrile, an ether, an amide, a sulfoxide or a mixture of water and an organic solvent indicated hereinbefore and more preferably a ketone (particularly acetone), a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane), a nitrile (particularly acetonitrile), an amide (particularly hexamethylphosphoric triamide), a sulfoxide (particularly dimethyl sulfoxide) or a mixture of water and the organic solvent indicated hereinbefore.

The oxidizing agent employed in the deprotection reaction includes, for example, potassium persulfate, sodium persulfate, ceric ammonium nitrate (CAN) or 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ), and preferably CAN or DDQ.

The reaction temperature of the oxidative deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and oxidizing reagent employed and the like. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 10°C and 50°C.

The reaction time of the oxidative deprotection reaction varies depending on the starting materials, solvent and oxidizing reagent employed and the like. It is usually in the range from 15 minutes to 24 hours and preferably from 30 minutes to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of the oxidative deprotection reaction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered in order to remove the oxidizing reagent in the reaction mixture, the filtrate is concentrated, the residue is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

When the hydroxyl protecting group is a silyl group, such a protecting group can usually be removed by a reaction of a compound having said protecting group with a compound which forms a fluoride ion, in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in the deprotection of a silyl group provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting material at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such

276

as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether, preferably an ether (particularly tetrahydrofuran).

The compound, which forms a fluoride anion and is employed in the deprotection reaction, includes, for example, tetrabutylammonium fluoride, hydrofluoric acid, hydrofluoric acid – pyridine or potassium fluoride and preferably tetrabutylammonium fluoride.

The reaction temperature of the deprotection varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -50°C and 100°C, and preferably between -10°C and 50°C.

The reaction time of the deprotection varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 5 minutes to 12 hours and preferably from 10 minutes to 1 hour.

After the reaction, the desired compound of the deprotection reaction of a silyl group can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like, the organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

Method B is a process for preparation of a compound of general formula (4)

(Step 3)

Step 3 is a process for the preparation of a compound of general formula (6), which process can be accomplished by a coupling reaction between a compound of general formula (2) and a compound of general formula (5) in the presence of a phosphine compound and an azo compound in an inert solvent.

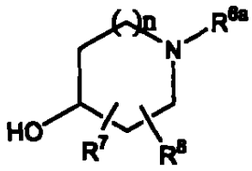
Step 3 can be carried out by the same procedure as that described in

277

Step 1.

(Step 4)

Step 4 is a process for the preparation of a compound of general formula (4), which process can be accomplished by deprotection of a protected hydroxyl group [reaction (a)], and by coupling a reaction between the product from reaction (a) and a compound of general formula (7) [wherein R^{6a}, R^7, R^8 and n are as defined hereinbefore, reaction (b)].



(7)

The reaction (a) can be carried out by the same procedure as that described in reaction (e) of Step 2, and reaction (b) can be conducted by the same procedure as that described in Step 1.

Method C is a process for the preparation of a compound of general formula (2).

(Step 5)

Step 5 is a process for the preparation of a compound of general formula (9), which process can be accomplished by reaction of a compound of general formula (8) with a compound of formula $(Ph)_3PCR^2CHO$ (wherein Ph represents a phenyl group and R^2 is as defined hereinbefore) in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 5 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane,

dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; or a nitrile such as acetonitrile, propionitrile or butyronitrile and preferably an aromatic hydrocarbon (particularly benzene or toluene).

The reaction temperature of Step 5 varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 30°C and 100°C.

The reaction time of Step 5 varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 5 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation, chromatography or the like.

(Step 6)

Step 6 is a process for the preparation of a compound of formula (2), which process can be accomplished by reduction of a compound of formula (9) with a reducing agent in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 6 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; or a mixture thereof.

When the reducing reagent is an aluminum hydride compound or diborane, the solvent employed in Step 6 includes an aliphatic hydrocarbon (particularly hexane or cyclohexane), an aromatic hydrocarbon (particularly

benzene, toluene or xylene), or an ether (particularly diethyl ether, tetrahydrofuran or dioxane). When the reducing agent is sodium borohydride, the solvent employed in Step 6 is an alcohol (particularly methanol or ethanol) or a mixture of an alcohol and a halogenated hydrocarbon (particularly a mixture of ethanol and dichloromethane).

The reducing reagent employed in Step 6 includes an aluminum hydride compound such as lithium aluminum hydride, diisobutylaluminum hydride or the like; sodium borohydride or diborane and preferably sodium borohydride. In addition when sodium borohydride is used as a reducing agent, cerium chloride can be used as a catalyst.

The reaction temperature of Step 6 varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -78°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of Step 6 varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 12 hours and preferably from 30 minutes to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 6 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated, the residue is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

(Step 7 and Step 8)

Step 7 and Step 8 are a process for the preparation of a compound of general formula (11), which process can be accomplished by reaction of compound of formula $HCCCH_2O$-Pro (wherein Pro is as defined hereinbefore) with catecholborane in the presence or absence of an inert solvent (preferably in the absence of an inert solvent (Step 7)), and by reaction of the compound obtained from Step 7 with a compound of general formula (10) in the presence of a base and a palladium catalyst in an inert solvent (Step 8).

280

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 7 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; or an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; and preferably an aliphatic hydrocarbon (particularly hexane or petroleum ether) or an aromatic hydrocarbon (particularly toluene).

The reaction temperature of Step 7 varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 30°C and 80°C.

The reaction time of Step 7 varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 7 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to afford the desired product. In addition the crude product of Step 7 can be used in Step 8 without purification.

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 8 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; or a mixture thereof; and preferably an aromatic hydrocarbon (particularly toluene).

The palladium catalyst employed in Step 8 includes, for example, a

palladium phosphine complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium chloride bis(triphenylphosphine) complex, palladium chloride bis(diphenylphosphinoferrocene) complex, palladium acetate bis (triphenylphosphine) and the like; or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex, bis(dibenzylideneacetone)palladium, palladium acetate, or π-allylpalladium chloride dimer; preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium chloride bis(triphenylphosphine) complex or palladium chloride bis(diphenylphosphinoferrocene) complex and more preferably tetrakis(triphenylphosphine)palladium.

The base employed in Step 8 includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; or an organic base such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), and preferably an alkali metal alkoxide (particularly sodium ethoxide).

The reaction temperature of Step 8 varies depending on the starting materials, reagents and the like. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 50°C and 120°C.

The reaction time of Step 8 varies depending on the starting materials, reagents employed and reaction temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 8 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be

282

further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

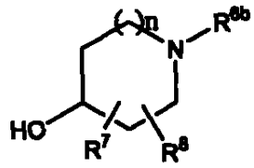
(Step 9)

Step 9 is a process for the preparation of a compound of formula (2), which process can be accomplished by deprotection of a protected hydroxyl group in the compound of formula (11). Step 9 can be carried out by the same procedure as that described in reaction (e) of Step 2.

(Step 10)

Step 10 is a process for the preparation of a compound of general formula (14).

When X in general formula (12) represents a leaving group, Step 10 can be accomplished by the reaction of a compound of formula (12) with a compound of general formula (13) (wherein R^{6b}, R^7, R^8 and n are as defined hereinbefore) in the presence of a base in an inert solvent [reaction (a)], or



(13)

when X in general formula (12) represents a hydroxyl group, Step 10 can be accomplished by a dehydrative coupling reaction of a compound of formula (12) with a compound of general formula (13) in the presence of a phosphine compound and an azo compound in an inert solvent [reaction (b)]. In addition, reaction (b) can be carried out by the same procedure as that described in Step 1.

reaction (a) :

There is no particular limitation on the solvent employed in the reaction (a) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or

283

petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a nitro compound such as nitromethane; a nitrile such as acetonitrile or isobutyronitrile; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; and preferably an amide (particularly N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylacetamide).

The base employed in the reaction (a) includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal acetate such as sodium acetate; an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; or an organic base such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU); an alkyl lithium compound such as methyl lithium, ethyl lithium or butyl lithium; a lithium amide compound such as lithium diisopropylamide or lithium dicyclohexylamide; and preferably an alkali metal hydride (particularly lithium hydride or sodium hydride), an alkali metal alkoxide (particularly sodium methoxide) or an alkyl lithium compound (particularly butyl lithium).

The reaction temperature of reaction (a) varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between -5°C and 50°C.

The reaction time of reaction (a) varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 5 minutes to 24 hours and preferably from 10 minutes to 12 hours.

284

After the reaction, the desired compound of reaction (a) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

(Step 11)

Step 11 is a process for the preparation of a compound of general formula (15), which process is carried out when R^{6b} in a compound of general formula (17) is different from R^{6a}. Deprotection of the protected amino group can be accomplished by a similar procedure to that described in reaction (b) of Step 2. In addition, when R^{6b} and R^{6a} in a compound of general formula (17) are same groups, Step 11 can be omitted.

(Step 12)

Step 12 is a process for the preparation of a compound of general formula (16), which process can be carried out by following reactions (1), (2) or (3):

Reaction (1): reaction of compound of general formula (15) with a reagent of formula R^6-Xa [wherein Xa is a halogen atom (particularly a chlorine atom or a bromine atom) or an alkoxy group (particularly a methoxy group or an ethoxy group)] in the presence of a base in an inert solvent.

Reaction (2): reaction of a compound of general formula (15) with a reagent of formula R^6-Xa (wherein Xa is a halogen atom (particularly a chlorine atom or a bromine atom) or a trifluoromethanesulfonyloxy group) in the presence of a palladium catalyst, phosphine compound and base in an inert solvent.

Reaction (3): reaction of a compound of general formula (15) with an acyclic ketone having from 1 to 6 carbon atoms or a cyclic ketone having from 3 to 8 carbon atoms in the presence of acetic acid and sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride in an inert solvent.

285

In addition when Step 11 is omitted, Step 12 can be also omitted.

The reaction (1) can be accomplished by a similar procedure to that described in reaction (c) of Step 2.

There is no particular limitation on the solvent employed in reaction (2) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; or a mixture thereof; and preferably an aromatic hydrocarbon (particularly toluene).

The palladium catalyst employed in reaction (2) includes, for example, a palladium phosphine complex such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, palladium chloride bis(triphenylphosphine) complex, palladium chloride bis(diphenylphosphinoferrocene) complex, palladium acetate bis (triphenylphosphine) and the like; or tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, bis(dibenzylideneacetone)palladium, palladium acetate, or π-allylpalladium chloride dimer; and preferably palladium acetate or tris(dibenzylideneacetone)palladium.

The phosphine compound employed in reaction (2) includes, for example, a tri C_1-C_6 alkylphosphine such as trimethylphosphine, triethylphosphine, tripropylphosphine, tributylphosphine, tri-t-butylphosphine, tripentylphosphine, trihexylphosphine and the like; a tri C_6-C_{10} arylphosphine such as triphenylphosphine, triindenylphosphine, trinaphthylphosphine and the like; or a tri C_6-C_{10} arylphosphine wherein said aryl group may optionally be substituted with a C_1-C_4 alkyl group such as tolyldiphenylphosphine, tritolylphosphine, trimesitylphosphine, tributylphenylphosphine, tri-6-ethyl-2-naphthylphosphine and the like; 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl and the like; and preferably tri-t-butylphosphine, 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl, 2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl, or 2-

286

(dicyclohexylphosphino)-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl.

The base employed in reaction (2) includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium t-butoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; or an organic base such as triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal alkoxide (particularly sodium t-butoxide).

The reaction temperature of reaction (2) varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between 0°C and 150°C, and preferably between 50°C and 100°C.

The reaction time of reaction (2) varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 30 minutes to 24 hours and preferably from 1 to 5 hours.

After the reaction, the desired compound of reaction (2) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

The acyclic ketone having from 1 to 6 carbon atoms employed in reaction (3) includes formaldehyde, acetaldehyde, propan-1-one, propan-2-one (acetone), butan-2-one, petan-2-one, hexan-2-one and the like and is preferably acetone. The cyclic ketone having from 3 to 8 carbon atoms employed in reaction (3) includes cyclopropanone, cyclobutanone, cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone and cyclooctanone and is preferably cyclopentanone.

There is no particular limitation on the solvent employed in reaction (3) provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the

287

starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; or a mixture thereof and preferably a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane), an alcohol (particularly methanol or ethanol) or a mixture thereof (particularly a mixture of dichloromethane and methanol).

The reaction temperature of reaction (3) varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 150°C, and preferably between 0°C and 100°C.

The reaction time of reaction (3) varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 24 hours and preferably from 1 hour to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of reaction (3) can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

In addition when the Step 11 is omitted, the step 12 can be also omitted

(Step 13)

Step 13 is a process for the preparation of a compound of formula (17), which process can be accomplished by reduction of a compound of formula (14) or (16) as follows:

288

reaction (1): the reduction reaction is carried out by using catalytic reduction under an atmosphere of hydrogen at from 1 to 5 atmospheric pressure (preferably 1 atmospheric pressure) in an inert solvent; or

reaction (2): the reduction reaction is carried out according to a conventional procedure for reduction of a nitro group to an amino group, which procedure is known to those skilled in the art, such as stirring the compound in the presence of a metal powder in acetic acid.

There is no particular limitation on the solvent employed in the catalytic reduction provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; an alcohol such as methanol, ethanol, propanol, 2-propanol, butanol or isobutanol; or a mixture thereof and preferably an alcohol (particularly methanol) or a mixture of an ether and an alcohol (particularly a mixture of tetrahydrofuran and methanol or ethanol).

There is no particular limitation on the catalyst of the catalytic reduction provided that it is usually used in catalytic reduction. Such a catalyst includes, for example, palladium black, palladium – charcoal, palladium hydroxide, palladium hydroxide – charcoal, Raney nickel, rhodium – aluminum oxide, palladium – barium sulfate, platinum oxide or platinum black; preferably palladium – charcoal.

The reaction temperature of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the catalytic reduction varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 6 hours.

After the reaction, the desired compound of the catalytic reduction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

The solvent employed in the reduction using a metal powder includes acetic acid, aqueous hydrochloric acid, water, an alcohol or a mixture of water and an organic solvent and preferably acetic acid.

The metal powder employed in the reduction includes, for example, zinc powder, tin powder, or iron powder and preferably zinc powder or tin powder.

The reaction temperature of the reduction varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of the reduction varies depending on the starting materials, reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 10 hours and preferably from 30 minutes to 3 hours.

After the reaction, the desired compound of the reduction can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is filtered and the filtrate is concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

(Step 14)

Step 14 is a process for the preparation of a compound of general formula (3), which process can be accomplished by the reaction of a compound of formula (17) with a compound of general formula R^{3a}-Xa (wherein R^{3a} is as defined hereinbefore and Xa represents a leaving group) in the presence or absence of a base (preferably in the presence of a base) in an inert solvent.

There is no particular limitation on the solvent employed in Step 14 provided that it has no adverse effect on the reaction and it dissolves the

starting materials at least to some extent. Such a solvent includes, for example, an aliphatic hydrocarbon such as hexane, cyclohexane, heptane, ligroin or petroleum ether; an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane, chlorobenzene or dichlorobenzene; an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane or di(ethylene glycol) dimethyl ether; a ketone such as acetone or methyl ethyl ketone; a nitro compound such as nitromethane; a nitrile compound such as acetonitrile or isobutyronitrile; an amide such as formamide, N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidinone; or a sulfoxide such as dimethyl sulfoxide or sulfolane; and preferably a halogenated hydrocarbon (particularly dichloromethane), an ether (particularly diethyl ether or tetrahydrofuran) or an amide (particularly N,N-dimethylformamide).

The base employed in Step 14 includes, for example, an alkali metal carbonate such as sodium carbonate, potassium carbonate or lithium carbonate; an alkali metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate or lithium hydrogencarbonate; an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide or lithium hydroxide; an alkali metal alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide or lithium methoxide; or an organic base such as methylamine, dimethylamine, ethylamine, triethylamine, tributylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, 4-(N,N-dimethylamino)pyridine, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), preferably an alkali metal carbonate (particularly sodium carbonate or potassium carbonate), an alkali metal hydrogencarbonate (particularly sodium hydrgencarbonate or potassium hydrgencarbonate), or an alkali metal hydride (particularly lithium hydride or sodium hydride).

The reaction temperature of Step 14 varies depending on the starting materials, reagents employed and the like. It is usually in the range between -10°C and 100°C, and preferably between 0°C and 50°C.

The reaction time of Step 14 varies depending on the starting materials,

reagents employed and the temperature. It is usually in the range from 10 minutes to 24 hours and preferably from 1 hour to 12 hours.

After the reaction, the desired compound of Step 14 can be isolated from the reaction mixture by a conventional procedure. For example the reaction mixture is partitioned between water and a solvent immiscible with water such as benzene, ether, ethyl acetate or the like. The organic layer is washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate or the like and concentrated to give the desired product. If necessary, the product thus obtained can be further purified by a conventional technique such as recrystallization, reprecipitation or chromatography.

The starting materials of formulae (5), (7), (8) and (12) are kown compounds or can be easily prepared according to procedures known to those skilled in the art [for example, Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998), Tetrahedron letters, 37, 6439 (1996) and the like].

292

[Best mode for carrying out the invention]

The present invention will further be exemplified by Examples and Formulation examples however the scope of the present invention is not limited by these Examples.

In addition NMR spectra were determined by using tetramethylsilane as an internal standard. Values of δ are represented as ppm unit and coupling constants are represented as Hz unit, which are approximated by 0.5Hz unit. The coupling patterns are abbreviated as follows:

d : doublet,
dd : double doublet,
ddd : double double doublet,
dt : double triplet,
t : triplet,
q : quartet,
m : multiplet,
s : singlet,
bs : broad or collapsed singlet-like observed signal.

Example 1

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride
(Exemplification compound number 1)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (938 mg) obtained in reference example 7 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 189 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.35 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water). The amorphous

solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (841 mg, yield: 77 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 and 4.87 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1156.

Example 2

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 505)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (435 mg) obtained in example 1 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 13 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (243 mg, yield: 59 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.94 and 2.03 (total 2H, each m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 and 4.87 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

Example 3

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification

294

compound number 2)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1240 mg) obtained in reference example 13 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 243 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.41 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (807 mg, yield: 56 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 and 3.50 (total 2H, each m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 and 4.90 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

Example 4

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 506)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (400 mg) obtained in example 3 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue

295

obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (324 mg, yield: 85 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1676, 1348, 1154.

Example 5

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride
(Exemplification compound number 3)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1171 mg) obtained in reference example 17 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 224 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.42 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (904 mg, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 and 4.95 (total 1H, each m),

296

6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

Example 6

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 507)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (615 mg) obtained in example 5 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (433 mg, yield: 74 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1677, 1344, 1151.

Example 7

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 4)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1177 mg) obtained in reference example 21 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed

297

conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 219 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.41 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (742 mg, yield: 55 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 and 4.88 (total 1H, each m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

Example 8

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 508)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (600 mg) obtained in example 7 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (450 mg, yield: 78 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03

298

(2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1347, 1153.

Example 9

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 5)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1531 mg) obtained in reference example 25 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 233 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.40 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (931 mg, yield: 53 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 and 4.88 (total 1H, each m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1155.

Example 10

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound

number 509)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (731 mg) obtained in example 9 was dissolved in 3N hydrochloric acid (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (547 mg, yield: 87 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 and 4.83 (total 1H, each m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

Example 11

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 6)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1013 mg) obtained in reference example 29 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 174 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.33 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack

300

ODS-A; YMC, eluent: 30 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (788 mg, yield: 68 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 and 3.62 (total 2H, each m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 and 4.91 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

Example 12

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 510)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (588 mg) obtained in example 11 was dissolved in 3N hydrochloric acid (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.00 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (405 mg, yield: 72 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1349, 1154.

Example 13

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-

300
301

phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride
(Exemplification compound number 7)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1440 mg) obtained in reference example 33 in a mixture of dichloromethane (18 ml) and ethanol (18 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (30 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 233 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.49 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 60 % acetonitrile/water) to obtain an amorphous solid (924 mg). Subsequently, to a solution of this solid (254 mg) in ethanol (6 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.31 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (278 mg, yield: 61 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1353, 1156.

Example 14

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride
(Exemplification compound number 511)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (676 mg) obtained in example 13 was dissolved in a mixture of 3N hydrochloric acid (9 ml) and dioxane (3 ml) and the resulting mixture was stirred at 80°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue

302

obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (385 mg, yield: 53 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

Example 15

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 8)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1700 mg) obtained in reference example 37 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 227 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.42 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 35 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (950 mg, yield: 48 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 and 4.84 (total 1H, each m), 6.43 (1H, dt, J=16.0,

303

6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1675, 1353, 1156.

Example 16

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-carboxymethylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 512)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (810 mg) obtained in example 15 was dissolved in 3N hydrochloric acid (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 15 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (581 mg, yield: 76 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 and 4.84 (total 1H, each m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1676, 1348, 1155.

Example 17

Ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (Exemplification compound number 9)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (733 mg) obtained in reference example 39 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours under sealed

304

conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 175 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.22 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 35 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (488 mg, yield: 64 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1354, 1157.

Example 18

N-[4-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetic acid hydrochloride (Exemplification compound number 513)

Ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (352 mg) obtained in example 17 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (0.50 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (109 mg, yield: 32 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d,

305

J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1682, 1345, 1152.

Example 19

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (Exemplification compound number 10)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1015 mg) obtained in reference example 43 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 194 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.36 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (737 mg, yield: 66 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1156.

Example 20

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetic acid hydrochloride (Exemplification compound number 514)

306

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (600 mg) obtained in example 19 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was suspended in water containing dioxane (one drop) and then lyophilized to afford the title compound (466 mg, yield: 81 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1676, 1348, 1155.

Example 21

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (Exemplification compound number 11)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (835 mg) obtained in reference example 47 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 150 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.19 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained

was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (685 mg, yield: 75 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1677, 1346, 1156.

Example 22

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid hydrochloride (Exemplification compound number 515)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate hydrochloride (502 mg) obtained in example 21 was dissolved in a mixture of 3N hydrochloric acid (20 ml) and dioxane (5 ml), and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 ~ 50 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (346 mg, yield: 72 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1679, 1344, 1155.

Example 23

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

308

(Exemplification compound number 12)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1095 mg) obtained in reference example 51 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 197 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.37 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 50 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (533 mg, yield: 42 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1353, 1155.

Example 24

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride

(Exemplification compound number 516)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (533 mg) obtained in example 23 was dissolved in 3N hydrochloric acid (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue

309

obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 ~ 50 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (427 mg, yield: 84 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1349, 1155.

Example 25

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

(Exemplification compound number 13)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (490 mg) obtained in reference example 55 in a mixture of dichloromethane (15 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (9 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 79 mg in 3 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.17 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40 % acetonitrile/water) to obtain an amorphous solid (306 mg). Subsequently, to a solution of this solid (44 mg) in ethanol (4 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.05 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (47 mg, yield: 58 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d,

310

J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1352, 1155.

Example 26

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride
(Exemplification compound number 517)

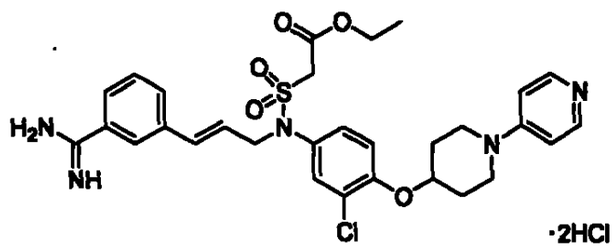
Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (247 mg) obtained in example 25 was dissolved in 3N hydrochloric acid (12 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (427 mg, yield: 84 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m); 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1348, 1154.

Example 27

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride
(Exemplification compound number 14)



·2HCl

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (637 mg) obtained in reference example 59 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 115 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.21 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (456 mg, yield: 62 %) as a colorless amorphous solid.

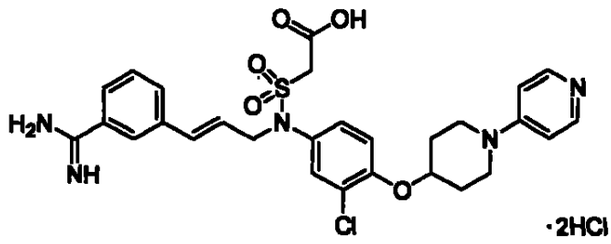
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1352, 1155.

Example 28

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride

(Exemplification compound number 518)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (315 mg) obtained in example 27 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 8 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (0.50 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (286 mg, yield: 95 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

Example 29

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 15)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1590 mg) obtained in reference example 63 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 285 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.53 ml), and the resulting mixture was stirred at

313

room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (1280 mg, yield: 70 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1676, 1348, 1151.

Example 30

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 519)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (800 mg) obtained in example 29 was dissolved in 3N hydrochloric acid (40 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 9 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 35 ~ 50 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (673 mg, yield: 88 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1345, 1154.

314

Example 31

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (Exemplification compound number 16)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (945 mg) obtained in reference example 67 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6.5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 166 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.31 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (328 mg, yield: 29 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 and 3.46 (total 2H, each m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 and 4.89 (total 1H, each m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

Example 32

N-[3-[3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid trihydrochloride (Exemplification compound number 520)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3-

35

pyridylmethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (175 mg) obtained in example 31 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 8 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 ~ 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (74 mg, yield: 44 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 and 3.46 (total 2H, each m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 and 4.90 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1155.

Example 33

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridylmethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (Exemplification compound number 17)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (971 mg) obtained in reference example 72 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 171 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.32 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 ~ 35 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water

316

and then lyophilized to afford the title compound (580 mg, yield: 49 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 and 3.44 (total 2H, each m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 and 4.90 (total 1H, each m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675, 1351, 1155.

Example 34

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid trihydrochloride (Exemplification compound number 521)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (440 mg) obtained in example 33 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 ~ 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (155 mg, yield: 37 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 and 3.44 (total 2H, each m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 and 4.90 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1675, 1347, 1154.

Example 35

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (Exemplification compound number 18)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1727 mg) obtained in reference example 77 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6.5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 296 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.72 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 ~ 30 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (944 mg, yield: 45 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1674, 1350, 1154.

Example 36

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid trihydrochloride (Exemplification compound number 522)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate trihydrochloride (400 mg) obtained in example 35 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N

hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (201 mg, yield: 52 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1730, 1675, 1347, 1154.

Example 37

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 19)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.30 g) obtained in reference example 81 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.24 g in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.45 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (1.20 g, yield: 80 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 and 4.92 (total 1H, each m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d,

J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1674, 1354, 1156.

Example 38

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 523)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (790 mg) obtained in example 37 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (522 mg, yield: 69 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 and 4.91 (total 1H, each m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1348, 1155.

Example 39

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl)-2-[E]-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 20)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1100 mg) obtained in reference example 89 in a mixture of dichloromethane (20 ml) and ethanol (20 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours under sealed

320

conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (25 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 240 mg in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.54 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.40 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo to afford the title compound (420 mg, yield: 33 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

Example 40

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride
(Exemplification compound number 524)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (260 mg) obtained in example 39 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (220 mg, yield: 89 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd,

320
321

J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676.

Example 41

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 21)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (600 mg) obtained in reference example 95 in a mixture of dichloromethane (20 ml) and ethanol (20 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (25 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 130 mg in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.29 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). To a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.20 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (140 mg, yield: 20 %) as a yellow amorphous solid.

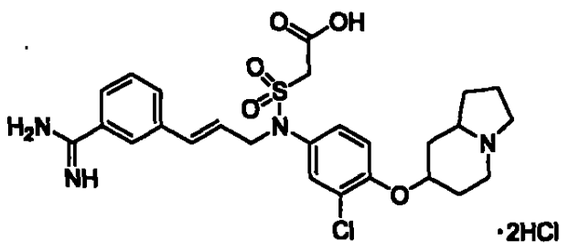
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

Example 42

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 525)

322



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (130 mg) obtained in example 41 was dissolved in 3N hydrochloric acid (15 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (110 mg, yield: 88 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

Example 43

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 57)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (570 mg) obtained in reference example 99 in a mixture of dichloromethane (20 ml) and ethanol (20 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 140 mg in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.31 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue

obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17.5 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.22 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (150 mg, yield: 22 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 and 4.70-4.80 (total 1H; each m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

Example 44

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 561)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (250 mg) obtained in example 43 was dissolved in 3N hydrochloric acid (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (160 mg, yield: 58 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 and 4.74 (total 1H, each m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) 1733, 1676.

Example 45

32A

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 85)

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate (1298 mg) obtained in reference example 104 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (15 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6.5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 246 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.32 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (1115 mg, yield: 74 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 and 2.06 (total 2H, each m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 and 3.50 (total 2H, each m), 3.37 and 3.44 (total 2H, each m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 and 5.00 (total 1H, each m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 and 7.45 (total 1H, each d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

Example 46

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 589)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (803 mg) obtained in example 45 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 8 hours. After cooling to room

325

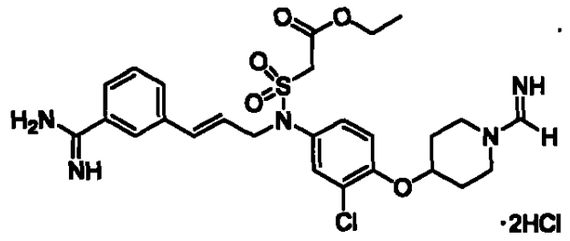
temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (607 mg, yield: 79 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, CD_3OD)·δ ppm : 1.93 and 2.17 (total 2H, each m), 2.28 and 2.39 (total 2H, each m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 and 3.60 (total 2H, each m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 and 7.36 (total 1H, each m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

Example 47

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 22)



(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1200 mg) obtained in reference example 70 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (20 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 208 mg in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.40 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added a 4N solution

326

of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in methanol (20 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.50 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (662 mg, yield: 56 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.79 g) obtained in example 47(a) in ethanol (25 ml) were added successively ethyl formimidate hydrochloride (0.29 g) and triethylamine (0.72 ml) at room temperature and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 16 hours. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (10 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.50 g, yield: 61 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0,

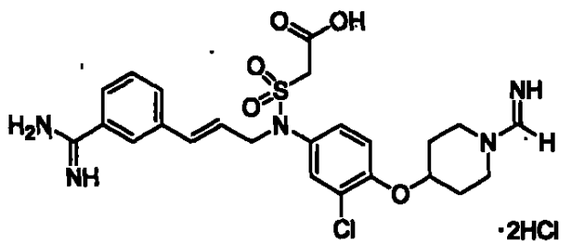
327

7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

Example 48

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 526)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.35 g) obtained in example 47(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (15 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.17 g, yield: 52 %) as a colorless amorphous solid.

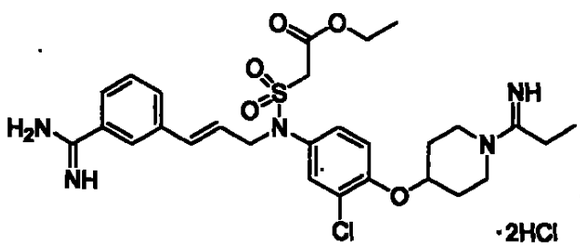
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

Example 49

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 23)

328



To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.77 g) obtained in example 47(a) in ethanol (25 ml) were added successively ethyl propionimidate hydrochloride (0.54 g), which was prepared from propionitrile according to the method described in J. Amer. Chem. Soc., 98, 567 (1976), and triethylamine (0.88 ml) at room temperature and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 22 hours. Because of the slow progress of the reaction, ethyl propionimidate hydrochloride (0.18 g) and triethylamine (0.35 ml) were furthermore added successively and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4.5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (10 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.57 g, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

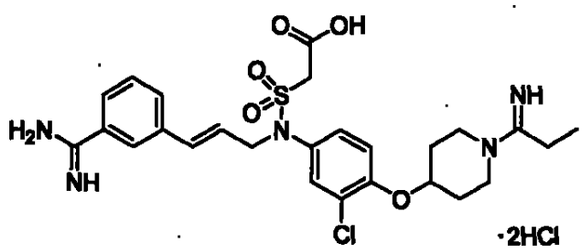
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

Example 50

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 527)

329



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.42 g) obtained in example 49 was dissolved in 3N hydrochloric acid (15 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.37 g, yield: 93 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

Example 51

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-iminophenylmethylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 24)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.69 g) obtained in example 47(a) in ethanol (20 ml) were added successively ethyl benzimidate hydrochloride (0.63 g) and triethylamine (0.94 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 2.5 hours, and then allowed to stand at room temperature for 16.5 hours. Furthermore, the resulting mixture was stirred at 60°C for 11.5 hours and then allowed to stand at room temperature for 60.5 hours, successively. To the reaction mixture was added 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml), and the resulting

330

mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.36 g, yield: 45 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

Example 52

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-iminophenylmethylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 528)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-iminophenylmethylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.25 g) obtained in example 51 was dissolved in 3N hydrochloric acid (12 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.21 g, yield: 89 %) as a colorless amorphous solid.

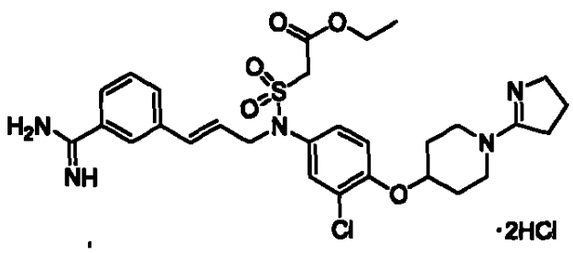
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

Example 53

330
331

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 25)



To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.75 g) obtained in example 47(a) in ethanol (25 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.25 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.69 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours and then allowed to stand at room temperature for 84 hours. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (10 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.52 g, yield: 62 %) as a colorless amorphous solid.

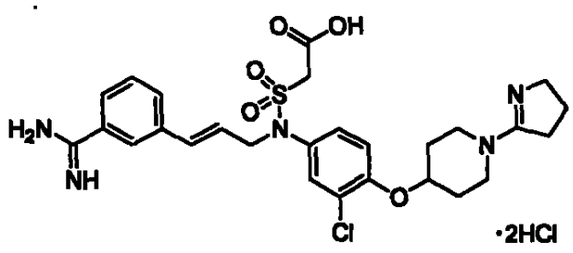
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

Example 54

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 529)

332



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.36 g) obtained in example 53 was dissolved in 3N hydrochloric acid (15 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 ~ 18 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.32 g, yield: 90 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

Example 55

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 26)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.81 g) obtained in example 47(a) in ethanol (20 ml) were added successively 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (0.33 g), which was prepared from piperidin-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.74 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 35°C for 3.5 hours, allowed to stand at room temperature for 11 hours,

333

and stirred furthermore at 45°C for 24 hours successively. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.21 g, yield: 23 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

Example 56

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 530)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.28 g) obtained in example 55 was dissolved in 3N hydrochloric acid (12 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.19 g, yield: 71 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

334

Example 57

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 27)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.75 g) obtained in example 47(a) in ethanol (25 ml) were added successively 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (0.39 g) and triethylamine (0.85 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 7 hours and then allowed to stand at room temperature for 15 hours. Because of the slow progress of the reaction, 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (0.22 g) and triethylamine (0.51 ml) were furthermore added successively, and the resulting mixture was stirred at 45°C for 12 hours, allowed to stand at room temperature for 11 hours and then furthermore stirred at 45°C for 10 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.30 g, yield: 35 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

Example 58

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 531)

335

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.24 g) obtained in example 57 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.18 g, yield: 76 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

Example 59

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 81)

(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.46 g) obtained in reference example 108 in a mixture of dichloromethane (50 ml) and ethanol (25 ml) for 1 hour under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (40 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.30 g in 15 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.58 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 12 hours. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting

336

mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water) to afford the title compound (0.98 g, yield: 68 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.52 g) obtained in example 59(a) in ethanol (5 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.26 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.60 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 29 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (40 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.75 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.43 g, yield: 77 %) as a colorless amorphous solid.

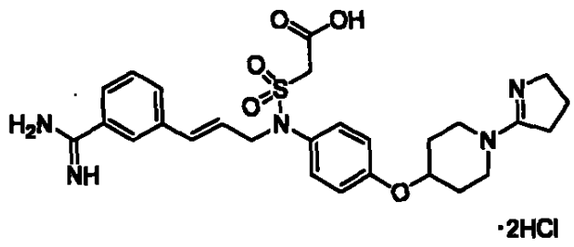
^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1349, 1157.

Example 60

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride
(Exemplification compound number 585)

337



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.38 g) obtained in example 59(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (3 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.21 g, yield: 59 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71(2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

Example 61

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 82)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.50 g) obtained in example 59(a) in ethanol (5 ml) were added successively 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (0.31 g), which was prepared from piperidin-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.60 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 days and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC,

338

eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (25 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.27 g, yield: 47 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

Example 62

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 586)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.76 g) obtained in example 61 was dissolved in 3N hydrochloric acid (15 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (5 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.60 g, yield: 83 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

Example 63

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

339

dihydrochloride (Exemplification compound number 83)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.51 g) obtained in example 59(a) in ethanol (5 ml) were added successively 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (0.34 g) and triethylamine (0.60 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.14 g, yield: 24 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}] : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

Example 64

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 587)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.96 g) obtained in example 63 was dissolved in 3N hydrochloric acid (25 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (5 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.54 g, yield: 59 %) as a colorless amorphous solid.

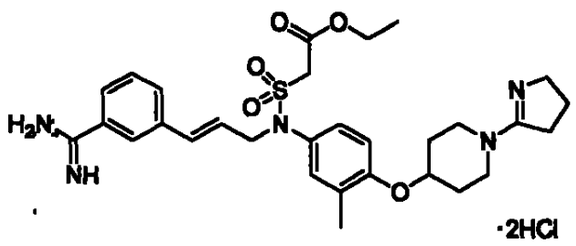
340

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

Example 65

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 53)



(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.90 g) obtained in reference example 112 in a mixture of dichloromethane (40 ml) and ethanol (40 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (45 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.34 g in 15 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.64 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 13 hours. After standing, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in methanol (20 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in ethyl acetate (1 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title

340
341

compound (1.36 g, yield: 73 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (700 mg) obtained in example 65(a) in ethanol (15 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (405 mg), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.57 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water) to afford an amorphous solid (565 mg). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained (151 mg) in ethanol (4 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (157 mg, yield: 66 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

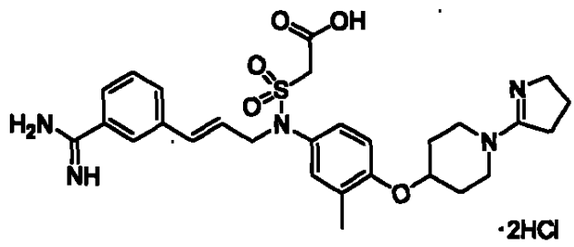
IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1350, 1157.

Example 66

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride

342

(Exemplification compound number 557)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetate (409 mg) obtained in example 65(b) was dissolved in 4N hydrochloric acid (12 ml) and the resulting mixture was stirred at 70°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (266 mg, yield: 60 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

Example 67

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 54)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (730 mg) obtained in example 65(a) in ethanol (15 ml) were added successively 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (482 mg), which was prepared from piperidin-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.59 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 days and then evaporated in vacuo. The

343

residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 28 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (6 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.39 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (331 mg, yield: 36 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

Example 68

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 558)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (265 mg) obtained in example 67 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (8 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (236 mg, yield: 93 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

Example 69

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 55)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (640 mg) obtained in example 65(a) in ethanol (12 ml) were added successively 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (348 mg) and triethylamine (0.26 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2.5 days and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.42 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (336 mg, yield: 40 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

Example 70

N-[3-[3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 559)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-methyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (335 mg) obtained in example 69 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was

345

evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (258 mg, yield: 80 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

Example 71

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 137)

(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (2.40 g) obtained in reference example 119 in a mixture of dichloromethane (20 ml) and ethanol (20 ml) for 2.5 hours under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (20 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.50 g in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (1.10 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 13 hours and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC; eluent: 15 % acetonitrile/water). Subsequently to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (20 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in ethyl acetate (0.90 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.60 g, yield: 25 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57

346

(1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1671, 1658.

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (500 mg) obtained in example 71(a) in ethanol (15 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (340 mg), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.77 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.50 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (420 mg, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

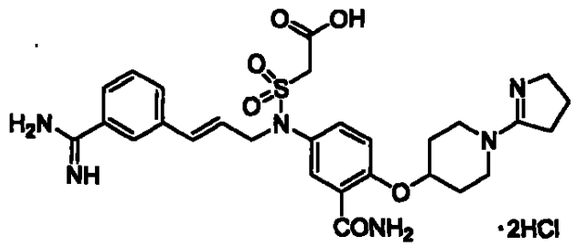
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1670.

Example 72

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 641)

347



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (380 mg) obtained in example 71(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (12 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by a preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 13 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in a mixture of 1N hydrochloric acid (1.2 ml) and water (5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (240 mg, yield: 65 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

Example 73

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 138)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (500 mg) obtained in example 71(a) in ethanol (15 ml) were added successively 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (360 mg), which was prepared from piperidin-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.77 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Because of the slow progress of the reaction, 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (630 mg) and triethylamine (0.77

348

ml) were added successively and the resulting mixture was stirred at room temperature for one day, and at the end of this time, 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (320 mg) and triethylamine (0.35 ml) were furthermore added successively and the resulting mixture was stirred at room temperature for one day and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (6 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.25 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (200 mg, yield: 31 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673.

Example 74

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 642)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (200 mg) obtained in example 73 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 13 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (0.9 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (137 g, yield: 71 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67

349

(1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

Example 75

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 139)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (400 mg) obtained in example 71(a) in ethanol (10 ml) were added successively 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (280 mg) and triethylamine (0.31 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Because of the slow progress of the reaction, 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (280 mg) and triethylamine (0.31 ml) were furthermore added successively, and the resulting mixture was stirred at 40°C for 12 hours and allowed to stand at room temperature overnight. The reaction mixture was then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.20 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (140 mg, yield: 26 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

Example 76

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 643)

350

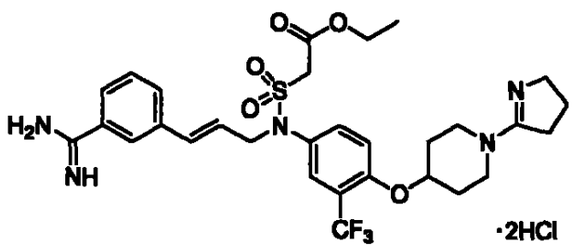
Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (130 mg) obtained in example 75 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 12 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in a mixture of 1N hydrochloric acid (0.25 ml) and water (5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (50 mg, yield: 40 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

Example 77

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 109)



(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (2.06 g) obtained in reference example 122 in a mixture of dichloromethane (50 ml) and ethanol (25 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours under sealed

350
351

conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (45 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.34 g in 15 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.63 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 12 hours. After standing, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2.5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in methanol (20 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (1.21 g, yield: 60 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (800 mg) obtained in example 77(a) in ethanol (20 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (370 mg), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.87 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Because of the slow progress of the reaction, 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (120 mg) and triethylamine (0.26 ml) were furthermore added successively and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 26 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the

352

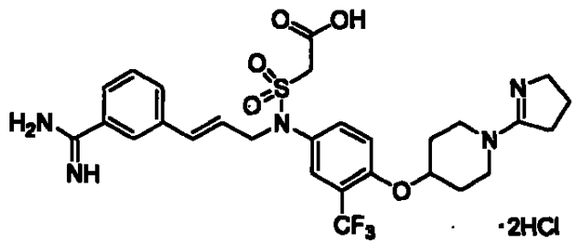
title compound (622 mg, yield: 70 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

Example 78

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 613)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (471 mg) obtained in example 77(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (404 mg, yield: 89 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

Example 79

350

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 110)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (900 mg) obtained in example 77(a) in ethanol (20 ml) were added successively 6-methoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (480 mg), which was prepared from piperidin-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.98 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Because of the slow progress of the reaction, 6-ethoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridine (480 mg) and triethylamine (0.98 ml) were furthermore added successively, and the resulting mixture was stirred at room temperature for one day and then at 40°C for one day. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2.5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (429 mg, yield: 42 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

Example 80

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 614)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl)piperidin-4-yloxy]-3-

trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (291 mg) obtained in example 79 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 5.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (240 mg, yield: 86 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

Example 81

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl]-2-[E]-propenyl]-N-[4-[1-[3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl]piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 111)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (900 mg) obtained in example 77(a) in ethanol (20 ml) were added successively 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (540 mg) and triethylamine (0.98 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Because of the slow progress of the reaction, 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine (540 mg) and triethylamine (0.98 ml) were furthermore added successively and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then at 40°C for one day. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid, and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (340 mg,

355

yield: 33 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

Example 82

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 615)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-7-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (307 mg) obtained in example 81 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (218 mg, yield: 74 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

Example 83

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(5,6-dihydro-2H-[1,4]thiazin-3-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 28)

356

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.25 g) obtained in example 47(a) in ethanol (10 ml) were added successively 5-ethoxy-3,6-dihydro-2H-[1,4]thiazine (0.24 g), which was prepared from 3-thiomorpholine according to the method described in Indian J. Chem., 10, 323 (1972), and triethylamine (0.23 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and then at 45°C for 3 hours, and then allowed to stand at room temperature for 11 hours. The reaction mixture was further stirred at 45°C for 12 hours and then allowed to stand at room temperature for 11 hours. After standing, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (4 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.07 g, yield: 24 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51- 7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

Example 84

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1045)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (930 mg) obtained in example 47(a) in ethanol (20 ml) were added successively 2,3,5,6-tetrafluoropyridine (0.16 ml) and triethylamine (0.64 ml) at room temperature and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent:

357

55 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (893 mg, yield: 81 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) ; 1739, 1677, 1351, 1147.

Example 85

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1063)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropyridin-4-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (356 mg) obtained in example 84 was dissolved in a mixture of 3N hydrochloric acid (20 ml) and a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (20 ml), and the resulting mixture was stirred at 60°C for 8.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40 % acetonitrile/water ~ acetonitrile only). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (322 mg, yield: 94 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1678, 1346, 1147.

Example 86

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(N-

358

ethylformimidoyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1081)

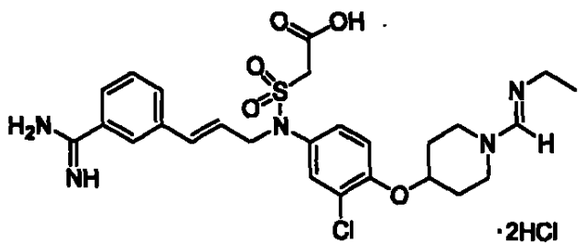
To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.38 g) obtained in example 47(a) in ethanol (20 ml) were added successively methyl N-ethylformimidate (0.09 g), which was prepared from N-ethylformamide according to the method described in Angew. Chem., 75, 790 (1963), and triethylamine (0.30 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 46 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.14 g, yield: 35 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

Example 87

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(N-ethylformimidoyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1099)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(N-ethylformimidoyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

359

(0.38 g) obtained in example 86 was dissolved in 3N hydrochloric acid (14 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (2 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.25 g, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

Example 88

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1009)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.75 g) obtained in example 47(a) in ethanol (25 ml) were added successively 2-ethoxy-4,5-dihydrooxazole (0.28 g), which was prepared from 2-oxazolidone according to the method described in Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999), and triethylamine (0.68 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 22 hours After stirring, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.56 g, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0),

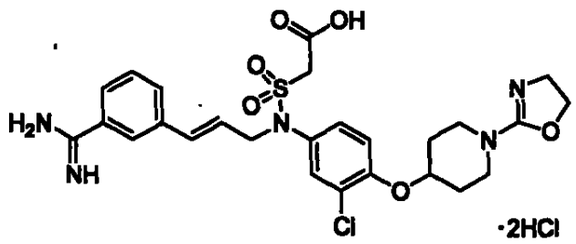
360

6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s) ;

MS (FAB, M^+-2HCl) : 604.

Example 89

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1027)



Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.29 g) obtained in example 88 was dissolved in 3N hydrochloric acid (12 ml), and the resulting mixture was stirred at 60°C for 10 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.23 g, yield: 82 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

Example 90

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1117)

361

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.30 g) obtained in reference example 126 in a mixture of dichloromethane (25 ml) and ethanol (35 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (25 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.40 g in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.90 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (15 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1.40 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (1.07 g, yield: 70 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

Example 91

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1135)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (700 mg) obtained in example 90 was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in a mixture of 1N hydrochloric acid (3.3 ml) and water (10 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (580 mg, yield: 86 %) as a colorless amorphous solid.

360

362

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

Example 92

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-azonin-9-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1171)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.78 g) obtained in example 47(a) in ethanol (20 ml) were added successively 9-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-azonine (0.80 g), which was prepared from azonan-2-one according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.71 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Because of the slow progress of the reaction, 9-methoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-azonine (0.29 g) and triethylamine (0.53 ml) were furthermore added successively, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 72 hours. To the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford a mixture (0.28 g) of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-azonin-9-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-sulfamoylacetate dihydrochloride and impurities as a colorless amorphous solid.

Subsequently, the mixture obtained above was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and the resulting mixture was stirred at 50°C for 6 hours, allowed to stand at room temperature for 61 hours and then furthermore stirred at 50°C for 7 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixute was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23 % acetonitrile/water).

363

The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.09 g, yield: 58 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

Example 93

Ethyl N-[3-[3-amidinophenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-[4,5-dihydrooxazol-2-yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1011)

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (533 mg) obtained in example 59(a) in ethanol (10 ml) were added successively 2-ethoxy-4,5-dihydrooxazole (235 mg), which was prepared from 2-oxazolidone according to the method described in Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999), and triethylamine (0.43 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.36 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (278 mg, yield: 47 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

MS (FAB, M^+-2HCl) : 570.

Example 94

N-[3-(3-Amidinophenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-

364

yl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1029)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (272 mg) obtained in example 93 was dissolved in 3N hydrochloric acid (10 ml) and stirred at 60°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (4 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (209 mg, yield: 80 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

Example 97

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1462)

(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]sulfamoylacetate (1.41 g) obtained in reference example 131 in a mixture of dichloromethane (25 ml) and ethanol (25 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (30 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.25 g in 10 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.47 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature for 8 hours. After standing, to the reaction

365

mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water) to afford the title compound (1.00 g, yield: 75 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.27 g) obtained in example 97(a) in ethanol (50 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.73 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (2.10 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. At the end of this time, to the reaction mixture were furthermore added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.73 g) and triethylamine (2.10 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.80 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.60 g, yield: 37 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1354, 1161.

Example 98

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-

366

3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1484)

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.47 g) obtained in example 97(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 70°C for 2.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (2.5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.39 g, yield: 86 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1352, 1158.

Example 99

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (Exemplification compound number 1472)

(a) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]sulfamoylacetate (4.30 g) obtained in reference example 132 in a mixture of dichloromethane (35 ml) and ethanol (35 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (30 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.80 g in 5 ml of water) and a 28 % ammonia solution (1.80 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo.

367

The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water) to afford the title compound (2.20 g, yield: 58 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.20 g) obtained in example 99(a) in ethanol (40 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.64 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (1.80 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1.60 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.40 g, yield: 26 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

Example 100

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride (Exemplification compound number 1494)

368

Ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (0.27 g) obtained in example 99(b) was dissolved in 3N hydrochloric acid (20 ml) and the resulting mixture was stirred at 70°C for 2.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.20 g, yield: 77 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

Example 101

N-[3-[3-Amidinophenyl)-2-[E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (Exemplification compound number 1384)

(a) N-[3-[3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]methanesulfonamide (1.01 g) obtained in reference example 134 in a mixture of dichloromethane (7.5 ml) and ethanol (7.5 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (15 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.24 g in 3 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.43 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. To the residue obtained were added successively ethanol (10 ml) and a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack

369

ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.95 g, yield: 98 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

(b) N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.95 g) obtained in example 101(a) in ethanol (15 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.52 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (1.20 ml) at room temperature, and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight, and at the end of this time, 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.17 g) and triethylamine (0.24 ml) were furthermore added successively, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours and then evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained were added successively ethanol (10 ml) and a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (4 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.67 g, yield: 63 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1334, 1151.

Example 102

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]ethanesulfonamide dihydrochloride (Exemplification compound number 1406)

(a) N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]ethanesulfonamide dihydrochloride

Hydrogen chloride was bubbled through a solution of N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]ethanesulfonamide (1.08 g) obtained in reference example 135 in a mixture of dichloromethane (8 ml) and ethanol (8 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours under sealed conditions and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (16 ml) were added successively an aqueous ammonium chloride solution (prepared by dissolving 0.26 g in 3 ml of water) and a 28 % ammonia solution (0.46 ml), and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. To the residue obtained were successively added ethanol (10 ml) and a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml) and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (10 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.68 g, yield: 64 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

(b) N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]ethanesulfonamide dihydrochloride

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-

371

4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]ethanesulfonamide dihydrochloride (0.68 g) obtained in example 102(a) in ethanol (15 ml) were added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.36 g), which was prepared from 2-pyrrolidinone according to the method described in Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992), and triethylamine (0.85 ml) at room temperature and the resulting mixture was allowed to stand at room temperature overnight. At the end of this time, to the reaction mixture were furthermore added successively 5-methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrole (0.19 g) and triethylamine (0.34 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained were successively added ethanol (10 ml) and a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (4 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 % acetonitrile/water). To the amorphous solid obtained was added 1N hydrochloric acid (8 ml) and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.56 g, yield: 73 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1671, 1331, 1146.

Example 103

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (Exemplification compound number 1211)

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]methanesulfonamide (0.32 g) obtained in example 101(a) in methanol (15 ml) were added successively 2-ethoxy-4,5-dihydrooxazole (0.21 g), which was prepared from 2-oxazolidone according to the method described in Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999), and triethylamine (0.56 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 12 % acetonitrile/water). The amorphous

370
372

solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (2.0 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.11 g, yield: 26 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1686, 1334, 1151.

Example 104

N-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (Exemplification compound number 1269)

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-(piperidin-4-yloxy)phenyl]methanesulfonamide (0.32 g) obtained in example 101(a) in a mixture of tetrahydrofuran (3 ml), 1,4-dioxane (3 ml) and water (3 ml) were added successively 2-chloroisothiocyanate (0.05 ml) and triethylamine (0.07 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours and allowed to stand at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by preparative HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 12 % acetonitrile/water). The amorphous solid obtained was dissolved in 1N hydrochloric acid (1.2 ml) and evaporated to dryness in vacuo to afford the title compound (0.15 g, yield: 59 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1632, 1333, 1151.

Example 105

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-[3-(ethoxycarbonylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of 4-nitrophenol (1.00 g) in dichloromethane (20 ml) were

added dropwise ethyl chloroformate (0.70 ml) and pyridine (0.70 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. To the residue obtained was added ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, a saturated aqueous sodium chloride solution, a saturated aqueous potassium hydrogensulfate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residual solid obtained was collected by filtration using hexane to afford ethyl 4-nitrophenyl carbonate (1.44 g, yield: 95 %) as a white solid.

Subsequently, to a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.42 g) obtained in example 1 in water (5 ml) were added successively a solution of ethyl 4-nitrophenyl carbonate obtained above in dichloromethane (prepared by dissolving 0.14 g in 5 ml of dichloromethane) and sodium hydrogencarbonate (0.11 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After stirring, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethanol (1:1). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added 1N hydrochloric acid (1.4 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.36 g, yield: 78 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 and 4.87 (total 1H, each m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

Example 106

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-[3-(imino)(4-methoxyphenoxycarbonylamino)methylphenyl]-2-(E)-

374

propenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride

To a solution of 4-methoxyphenol (1.00 g) in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise 4-methoxyphenyl chloroformate (1.25 ml) and pyridine (0.72 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated to dryness in vacuo to afford bis(4-methoxyphenyl) dicarbonate (2.37 g, quantitative yield) as a white solid.

Subsequently, to a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.50 g) obtained in example 1 in water (10 ml) were added successively a solution of bis(4-methoxyphenyl) dicarbonate obtained above in dichloromethane (prepared by dissolving 0.22 g in 10 ml of dichloromethane) and sodium hydrogencarbonate (0.14 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture were added water and sodium hydrogencarbonate, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethanol (5:2). Subsequently, to a solution of the amorphous solid obtained in ethanol (5 ml) was added 1N hydrochloric acid (1.6 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.42 g, yield: 67 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 and 4.85 (total 1H, each m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

Example 107

Ethyl N-[3-[3-(t-butoxycarbonylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

375

To a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.43 g) obtained in example 1 in water (10 ml) were added successively a solution of di-t-butyl dicarbonate in dichloromethane (prepared by dissolving 0.15 g in 10 ml of dichloromethane) and sodium hydrogencarbonate (0.12 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethanol (5:1) to afford the title compound (0.36 g, yield: 81 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1655, 1365, 1163.

Example 108

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-[3-(4-fluorophenoxycarbonylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-fluorophenol (2.00 g) in dichloromethane (40 ml) were successively added dropwise a solution of 4-fluorophenyl chloroformate in dichloromethane (prepared by dissolving 2.35 ml in 5 ml of dichloromethane) and pyridine (1.59 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours and then evaporated in vacuo. To the residue obtained was added a saturated aqueous sodium chloride solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The white solid obtained was collected by filtration using hexane to afford bis(4-fluorophenyl) dicarbonate (4.25 g, yield: 95 %) as a white solid.

Subsequently, to a solution of ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-

376

propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride (0.50 g) obtained in example 1 in water (10 ml) were added successively a solution of bis(4-fluorophenyl) dicarbonate obtained above in dichloromethane (prepared by dissolving 0.20 g in 10 ml of dichloromethane) and sodium hydrogencarbonate (0.20 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethanol (1:1) to afford the title compound (0.47 g, yield: 85 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1668, 1355, 1162.

Example 109

N-[3-Carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-[3-(ethoxycarbonylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]methanesulfonamide dihydrochloride

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.23 g) obtained in example 101(b) in a mixture of dichloromethane (4.5 ml) and N,N-dimethylformamide (1.5 ml) were added successively ethyl 4-nitrophenyl carbonate (0.10 g) obtained in example 105 and triethylamine (0.16 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (50:0 ~ 47:3). Subsequently, to a solution of the oily product obtained in ethanol (2 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (0.5 ml), and the resulting mixture was evaporated to dryness in vacuo. The amorphous solid obtained was dissolved in dichloromethane, and the resulting mixture was extracted with 1N

377

hydrochloric acid, and the aqueous layer collected was evaporated in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.20 g, yield: 84 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754, 1667, 1334, 1151.

Example 110

N-[3-Carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-[3-(imino)(pivaloylamino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]methanesulfonamide

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.20 g) obtained in example 101(b) in a mixture of dichloromethane (2.5 ml) and acetonitrile (2.5 ml) were added succesaively 4-nitrophenyl pivalate (0.09 g) and triethylamine (0.23 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, to the reaction mixture was added dichloromethane, and the organic layer was washed successively with a 1N aqueous sodium hydroxide solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (50:0 ~ 47:3) to afford the title compound (0.17 g, yield: 86 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.52 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

Example 111

N-[3-[3-(Benzoylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[3-

carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.30 g) obtained in example 101(b) in a mixture of dichloromethane (4 ml) and acetonitrile (4 ml) were added successively 4-nitrophenyl benzoate (0.15 g) and triethylamine (0.28 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, and the organic layer was washed successively with a 0.5N aqueous sodium hydroxide solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (50:0 ~ 47:3). The purified solid obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.24 g, yield: 75 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.36 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

Example 112

N-[3-[3-(Acetylamino)(imino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide

To a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.29 g) obtained in example 101(b) in a mixture of dichloromethane (3 ml) and acetonitrile (3 ml) were added successively 4-nitrophenyl acetate (0.09 g) and triethylamine (0.26 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, to the reaction mixture was added dichloromethane, and the organic layer was washed successively with a 0.5N aqueous sodium hydroxide solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over

379

anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (50:0 ~ 47:3). The solid obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.16 g, yield: 58 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.50 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

Example 113

N-[3-Carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-[3-(imino)(4-methoxyphenoxycarbonylamino)methylphenyl]-2-(E)-propenyl]methanesulfonamide

To a solution of 4-nitrophenol (1.00 g) in dichloromethane (30 ml) were added dropwise 4-methoxyphenyl chloroformate (1.10 ml) and pyridine (0.64 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. To the residue obtained was added ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The white solid obtained was collected by filtration using hexane to afford (4-methoxyphenyl)(4-nitrophenyl) carbonate (1.72 g, yield: 83 %) as a white solid.

Subsequently, to a solution of N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]methanesulfonamide dihydrochloride (0.29 g) obtained in example 101(b) in a mixture of dichloromethane (3.5 ml) and acetonitrile (3.5 ml) were added successively (4-methoxyphenyl)(4-nitrophenyl) carbonate (0.15 g) obtained above and triethylamine (0.27 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. After stirring, the reaction mixture was diluted with dichloromethane, and the organic layer was washed successively with a 0.5N aqueous sodium hydroxide solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol

380

(20:0 ~ 19:1). The purified product obtained was dissolved in water and then lyophilized to afford the title compound (0.23 g, yield: 69 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.51 (1H, d, J=15.5), 6.91 (2H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.13 (2H, d, J=8.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

381

Reference example 1

3-Cyanocinnamaldehyde

To a solution of 3-cyanobenzaldehyde (4.5 g) in toluene (200 ml) was added (triphenylphosphoranylidene)acetaldehyde (13.6 g), and the resulting mixture was stirred at 70°C for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using dichloromethane as the eluent. The crude product obtained was recrystallized from a mixture of toluene and hexane to afford the title compound (3.09 g, yield: 57 %) as pale yellowish needle crystals.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

Reference example 2

3-(3-Cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol

To a solution of 3-cyanocinnamaldehyde (3.00 g) obtained in reference example 1 in a mixture of dichloromethane (30 ml) and ethanol (70 ml) were added successively sodium borohydride (1.32 g) and cerium chloride (2.49 g) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1.5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane three times. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (3.27 g, quantitative yield) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

Reference example 3

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (3.32 g), 2-chloro-4-nitrophenol (2.36 g) and triphenylphosphine (5.11 g) in

dichloromethane (60 ml), diethyl azodicarboxylate (3.10 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (5:2) as the eluent to afford the title compound (3.90 g, yield: 76%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Reference example 4

3-Chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a suspension of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.50 g) obtained in reference example 3 in 90 % formic acid (4.00 g) was added 37 % formaldehyde (2.50 g), and the resulting mixture was stirred at 100°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (1.12 g, yield: 98 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Reference example 5

3-Chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (8.48 g) obtained in reference example 4 in acetic acid (200 ml) was added tin powder (18.59 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate five times. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (3:1)

as the eluent to afford the title compound (6.95 g, yield: 92 %) as a reddish brown solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Reference example 6

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)aniline (6.95 g) obtained in reference example 5 in dichloromethane (150 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (3.88 ml) and pyridine (4.67 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate three times. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (4:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (9.12 g, yield: 81 %) as a brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Reference example 7

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (3.30 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (7.37 g) obtained in reference example 6 and triphenylphosphine (5.93 g) in dichloromethane (200 ml), diethyl azodicarboxylate (3.49 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of methanol and ethyl acetate (1:3 ~

394

2:1) as the eluent to afford the title compound (7.29 g, yield: 73 %) as an orange-colored amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

Reference example 8

3-Chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (7.91 g) obtained in reference example 3 in dioxane (80 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (70 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was dissolved in water and neutralized with sodium hydrogencarbonate. The crystalline solid separated was collected by filtration to afford the title compound (8.06 g, quantitative yield) as pale yellow needle crystals.

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Reference example 9

4-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.00 g) obtained in reference example 8 in pyridine (20 ml) was added dropwise acetic anhydride (0.55 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution and dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was evaporated in vacuo to afford the title compound (1.05 g, yield: 90 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

385

Reference example 10

4-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline

To a solution of 4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.05 g) obtained in reference example 9 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.09 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 hours. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate five times. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (15:1) as the eluent to afford the title compound (0.82 g, yield: 86 %) as an orange-colored oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Reference example 11

3-Chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a suspension of lithium aluminum hydride (230 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) was added dropwise a solution of 4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline obtained in reference example 10 in tetrahydrofuran (10 ml) with stirring under ice-cooling in a nitrogen atmosphere, and the resulting mixture was refluxed for 3.5 hours. After refluxing, to the reaction mixture was furthermore added lithium aluminum hydride (115 mg), and the resulting mixture was refluxed for a further 2 hours. After cooling to room temperature, to the reaction mixture was added sodium sulfate decahydrate, and the resulting mixture was furthermore stirred at room temperature overnight. After removing insoluble materials by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (3:1 ~ 1:2) as the eluent to afford the title compound (448 mg, yield: 58 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

386

Reference example 12

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)aniline (853 mg) obtained in reference example 11 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.45 ml) and pyridine (0.54 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate twice. The extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (3:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1113 mg, yield: 82 %) as a yellowish brown amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Reference example 13

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.48 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-ethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.11 g) obtained in reference example 12 and triphenylphosphine (0.87 g) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.51 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of methanol and ethyl acetate (1:3 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.24 g, yield: 83%) as an orange-colored amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d,

387

J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

Reference example 14

3-Chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a suspension of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.50 g) obtained in reference example 8 in acetone (20 ml) were successively added acetic acid (0.33 ml) and sodium cyanoborohydride (0.18 g) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4.5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added sodium cyanoborohydride (0.18 g) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After stirring, to the reaction mixture were furthermore added successively acetic acid (0.33 ml) and sodium cyanoborohydride (0.18 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (1.36 g, yield: 78 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Reference example 15

3-Chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.36 g) obtained in reference example 14 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.70 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (5:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.99 g, yield: 81 %) as a brown oil.

386

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Reference example 16

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)aniline (985 mg) obtained in reference example 15 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.49 ml) and pyridine (0.59 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 3:1) as the eluent to afford the title compound (1094 mg, yield: 71 %) as an orange-colored amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Reference example 17

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.46 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.09 g) obtained in reference example 16 and triphenylphosphine (0.82 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.48 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of methanol and ethyl acetate (1:2 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.17 g, yield: 80 %) as a yellow oil.

389

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Reference example 18

4-(1-Butylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.50 g) obtained in reference example 8 and butylaldehyde (1.04 ml) in dichloromethane (30 ml) were added successively acetic acid (0.33 ml) and sodium cyanoborohydride (0.18 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. At the end of this time, to the reaction mixture was furthermore added sodium cyanoborohydride (0.18 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the solution was washed successively with water, an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of methanol and dichloromethane (1:20) as the eluent to afford the title compound (0.88 g, yield: 48 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Reference example 19

4-(1-Butylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline

To a solution of 4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.48 g) obtained in reference example 18 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.81 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at the same temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and

390

evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (5:1 ~ 3:1) as the eluent to afford the title compound (1.09 g, yield: 82 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

Reference example 20

Ethyl N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline (1.09 g) obtained in reference example 19 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.52 ml) and pyridine (0.62 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (20:1 ~ 9:1) as the eluent to afford the title compound (1.41 g, yield: 84 %) as a brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Reference example 21

Ethyl N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.57 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-butylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate (1.41 g) obtained in reference example 20 and triphenylphosphine (1.02 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.60 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in

391

vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of methanol and ethyl acetate (1:20 ~ 1:10) as the eluent to afford the title compound (1.17 g, yield: 63%) as a yellowish brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Reference example 22

4-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.00 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (20 ml) were added successively benzyl bromide (0.56 ml) and potassium carbonate (0.81 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (2:5 ~ ethyl acetate only) as the eluent to afford the title compound (1.02 g, yield: 75 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Reference example 23

4-(1-Benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline

To a solution of 4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.02 g) obtained in reference example 22 in acetic acid (40 ml) was added tin powder (1.75 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate twice. The extract was washed successively with an aqueous sodium

hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1) as the eluent to afford the title compound (0.78 g, yield: 84 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

Reference example 24

Ethyl N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline (780 mg) obtained in reference example 23 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.35 ml) and pyridine (0.40 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (25:2) as the eluent to afford the title compound (1018 mg, yield: 89 %) as a yellowish brown amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

Reference example 25

Ethyl N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.36 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-benzylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate (1.02 g) obtained in reference example 24 and triphenylphosphine (0.69 g) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.40 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting

393

mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using ethyl acetate as the eluent to afford the title compound (1.53 g, quantitative yield) as a yellowish brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

Reference example 26

3-Chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (957 mg) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (20 ml) were added successively phenethyl bromide (0.61 ml) and potassium carbonate (770 mg) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:5 ~ ethyl acetate only) as the eluent to afford the title compound (936 mg, yield: 70 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Reference example 27

3-Chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (936 mg) obtained in reference example 26 in acetic acid (40 ml) was added tin powder (1540 mg) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl

394

acetate twice. The extract was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1) as the eluent to afford the title compound (720 mg, yield: 84 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

Reference example 28

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)aniline (720 mg) obtained in reference example 27 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.31 ml) and pyridine (0.35 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (25:2) as the eluent to afford the title compound (936 mg, yield: 89 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Reference example 29

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (325 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenethylpiperidin-4-

395

yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (936 mg) obtained in reference example 28 and triphenylphosphine (610 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.36 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and dichloromethane (1:2 ~ ethyl acetate only) as the eluent to afford the title compound (1013 mg, yield: 84 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Reference example 30

3-Chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

3-Chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (2.68 g) obtained in reference example 8, bromobenzene (1.97 g), 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl (0.62 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.95 g) and sodium t-butoxide (1.20 g) were suspended in toluene (30 ml) and the resulting mixture was stirred at 80°C for 2 hours. After cooling to room temperature, insoluble materials were filtered off and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (4:1) as the eluent to afford the title compound (1.86 g, yield: 54 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Reference example 31

3-Chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)aniline

396

To a solution of 3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.86 g) obtained in reference example 30 in acetic acid (35 ml) was added tin powder (3.32 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (1.69 g, quantitative yield) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0), 7.23-7.29 (2H, m).

Reference example 32

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)aniline (1.69 g) obtained in reference example 31 in dichloromethane (25 ml) were successively added dropwise a solution of ethyl chlorosulfonylacetate (1.15 g) in dichloromethane (5 ml) and pyridine (0.50 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a saturated aqueous sodium chloride solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3) as the eluent to afford the title compound (2.23 g, yield: 88 %) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Reference example 33

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

397

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.41 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-phenylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.16 g) obtained in reference example 32 and triphenylphosphine (0.87 g) in dichloromethane (25 ml), diethyl azodicarboxylate (0.52 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and dichloromethane (1:12) as the eluent to afford the title compound (1.45 g, yield: 95 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

Reference example 34

3-Chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.00 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (20 ml) were added successively methyl bromoacetate (0.43 ml) and potassium carbonate (0.81 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using ethyl acetate as the eluent to afford the title compound (1.16 g, yield: 90 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

Reference example 35

3-Chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)aniline

398

To a solution of 3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.16 g) obtained in reference example 34 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.09 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (25:1) as the eluent to afford the title compound (0.79 g, yield: 75 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Reference example 36

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)aniline (0.79 g) obtained in reference example 35 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.37 ml) and pyridine (0.43 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using ethyl acetate as the eluent to afford the title compound (1.06 g, yield: 89 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Reference example 37

399

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.39 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.06 g) obtained in reference example 36 and triphenylphosphine (0.74 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.44 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using ethyl acetate as the eluent to afford the title compound (1.70 g, quantitative yield) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

Reference example 38

Ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline (650 mg) obtained in reference example 10 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.33 ml) and pyridine (0.39 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column (eluent: ethyl acetate only ~ a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1)) to afford the title compound (773 mg, yield: 76 %) as an orange-colored oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

400

Reference example 39

Ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (323 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate (773 mg) obtained in reference example 38 and triphenylphosphine (581 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.34 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column (eluent: ethyl acetate only ~ a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (9:1)) to afford the title compound (733 mg, yield: 71 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Reference example 40

4-(1-Carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (500 mg) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added potassium cyanate (790 mg) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. At the end of this time, to the reaction mixture was furthermore added potassium cyanate (790 mg), and the resulting mixture was stirred at 40°C overnight. Furthermore, to the reaction mixture was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (1.0 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution and evaporated in vacuo to afford the title compound (523 mg, yield: 88 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

401

Reference example 41

4-(1-Carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline

To a solution of 4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.25 g) obtained in reference example 40 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.47 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (20:1) as the eluent to afford the title compound (0.91 g, yield: 81 %) as a pale orange-colored amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Reference example 42

Ethyl N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline (907 mg) obtained in reference example 41 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.45 ml) and diisopropylethylamine (0.88 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, furthermore ethyl chlorosulfonylacetate (0.05 ml) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (30:1 ~ 20:1) as the eluent to afford the title compound (809 mg, yield: 57 %) as a pale yellow amorphous solid.

4050
452

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

Reference example 43

Ethyl N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (322 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate (809 mg) obtained in reference example 42 and triphenylphosphine (610 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.36 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1) as the eluent to afford the title compound (1015 mg, yield: 94 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

Reference example 44

3-Chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a suspension of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.00 g) obtained in reference example 8 in dichloromethane (20 ml) were added successively methanesulfonyl chloride (0.33 ml) and triethylamine (1.09 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (0.96 g, yield: 73 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

Reference example 45

3-Chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (955 mg) obtained in reference example 44 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (1690 mg) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:3) as the eluent to afford the title compound (737 mg, yield: 85 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Reference example 46

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)aniline (737 mg) obtained in reference example 45 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.33 ml) and pyridine (0.39 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:2) as the eluent to afford the title compound (805 mg, yield: 73 %) as a pink amorphous solid.

404

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

Reference example 47

Ethyl N-[4-(1-carbamoylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (296 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-methanesulfonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (805 mg) obtained in reference example 46 and triphenylphosphine (560 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.33 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (20:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (835 mg, yield: 79 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

Reference example 48

3-Chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

To a suspension of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (3.00 g) obtained in reference example 8 in pyridine (30 ml) was added 2-bromopyridine (1.25 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 150°C for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2) as the eluent to afford the title compound (0.80 g, yield: 20 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0),

405

6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

Reference example 49

3-Chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (796 mg) obtained in reference example 48 in acetic acid (40 ml) was added tin powder (1420 mg) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (680 mg, yield: 94 %) as a pale reddish purple oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

Reference example 50

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline (680 mg) obtained in reference example 49 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.32 ml) and pyridine (0.36 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (858 mg, yield: 85 %) as a pale yellow amorphous solid.

406

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

Reference example 51

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (316 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (858 mg) obtained in reference example 50 and triphenylphosphine (590 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.35 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (10:1) as the eluent to afford the title compound (1100 mg, yield: 98 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

Reference example 52

3-Chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

3-Chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (2.72 g) obtained in reference example 8, 3-bromopyridine (2.01 g), 2-(di-t-butylphosphino)biphenyl (0.32 g), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0.49 g) and sodium t-butoxide (1.22 g) were suspended in toluene (30 ml) and stirred at 70°C for 2 hours. After cooling to room temperature, insoluble materials were filtered off and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue

obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1) as the eluent to afford the title compound (1.56 g, yield: 44 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

Reference example 53

3-Chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (1.54 g) obtained in reference example 52 in acetic acid (30 ml) was added tin powder (2.74 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1) as the eluent to afford the title compound (1.39 g, yield: 99 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

Reference example 54

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline (1.38 g) obtained in reference example 53 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise a solution of ethyl chlorosulfonylacetate (0.93 g) in dichloromethane (5 ml) and pyridine (0.37 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1)

as the eluent to afford the title compound (1.61 g, yield: 78 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H,s).

Reference example 55

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (294 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (840 mg) obtained in reference example 54 and triphenylphosphine (630 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.38 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (97:3) as the eluent to afford the title compound (2060 mg, quantitative yield) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

Reference example 56

3-Chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (3.00 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (30 ml) were added successively 4-bromopyridine (2.50 g) and N-methylmorpholine (5.14 ml) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 150°C for 7 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography

409

on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (30:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (1.27 g, yield: 33 %) as a dark yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

Reference example 57

3-Chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (1.26 g) obtained in reference example 56 in acetic acid (50 ml) was added tin powder (2.24 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.85 g, yield: 74 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

Reference example 58

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]aniline (854 mg) obtained in reference example 57 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.40 ml) and pyridine (0.45 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate twice. The extract was washed with a saturated sodium hydrogencarbonate solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography

410

on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (5:1 ~ 2:1) as the eluent to afford the title compound (888 mg, yield: 70 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

Reference example 59

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (327 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phienyl]sulfamoylacetate (887 mg) obtained in reference example 58 and triphenylphosphine (620 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.36 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (20:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (637 mg, yield: 55 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07 (4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

Reference example 60

3-Chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (2.50 g) obtained in reference example 8 in ethanol (30 ml) was added 2-chloropyrimidine (1.12 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 30°C for 8 hours. After cooling to room temperature, the crystalline solid separated was collected by filtration to afford a mixture of the title compound and 2-chloropyrimidine. Subsequently, to this mixture was added dichloromethane, and the insoluble material was filtered off. The filtrate was

411

evaporated in vacuo to afford the title compound (1.29 g, yield: 39 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

Reference example 61

3-Chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (1.29 g) obtained in reference example 60 in acetic acid (40 ml) was added tin powder (2.28 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:1) as the eluent to afford the title compound (1.01 g, yield: 86 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

Reference example 62

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]aniline (1.01 g) obtained in reference example 61 in dichloromethane (30 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.47 ml) and pyridine (0.53 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by

chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (2:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.29 g, yield: 85 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

Reference example 63

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.47 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (1.29 g) obtained in reference example 62 and triphenylphosphine (0.89 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.52 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (9:1) as the eluent to afford the title compound (1.59 g, yield: 94 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

Reference example 64

3-Chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.00 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (20 ml) were added successively 3-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (1.08 g) and potassium carbonate (1.08 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a

43

saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (25:1) as the eluent to afford the title compound (0.98 g, yield: 72 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

Reference example 65

3-Chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (980 mg) obtained in reference example 64 in acetic acid (50 ml) was added tin powder (1670 mg) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (874 mg, yield: 98 %) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

Reference example 66

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]aniline (874 mg) obtained in reference example 65 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.39 ml) and pyridine

414

(0.44 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hour and evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (20:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (770 mg, yield: 60 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

Reference example 67

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (275 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-(3-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (770 mg) obtained in reference example 66 and triphenylphosphine (520 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.30 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (949 mg, yield: 95 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

Reference example 68

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline

415

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (2.40 g) obtained in reference example 3 in acetic acid (50 ml) was added zinc powder (5.60 g) in four portions with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:1) as the eluent to afford the title compound (1.99 g, yield: 87 %) as an orange-colored oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

Reference example 69

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chloroaniline (1.50 g) obtained in reference example 68 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.74 ml) and pyridine (0.56 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (1.19 g, yield: 54 %) as a pale red oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Reference example 70

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.40 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]sulfamoylacetate (1.19 g) obtained in reference example 69 and triphenylphosphine (0.79 g) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.50 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting

mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (10:1) as the eluent to afford the title compound (1.20 g, yield: 78 %) as a pale red amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

Reference example 71

Ethyl N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.25 g) obtained in reference example 70 in ethanol (15 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (15 ml) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. Subsequently, the residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (1.10 g, quantitative yield) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

Reference example 72

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridylmethyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[4-(piperidin-4-yloxy)-3-chlorophenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (1.10 g) obtained in reference

417

example 71 in N,N-dimethylformamide (30 ml) were added successively 4-(bromomethyl)pyridine hydrobromide (0.59 g) and potassium carbonate (0.59 g) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1) as the eluent to afford the title compound (0.97 g, yield: 75 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

Reference example 73

2-(2-Bromoethyl)pyridine

To a solution of 2-pyridineethanol (1.00 ml) in tetrahydrofuran (20 ml) were successively added triphenylphosphine (3.51 g) and carbon tetrabromide (4.44 g) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added diethyl ether, and insoluble materials were filtered off, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:3) as the eluent to afford the title compound (1.30 g, yield: 78 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

Reference example 74

3-Chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]nitrobenzene

418

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (1.50 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (30 ml) were added successively 2-(2-bromoethyl)pyridine (1.30 g) obtained in reference example 73 and potassium carbonate (1.21 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at the same temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (1.57 g, yield: 74 %) as a yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

Reference example 75

3-Chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]aniline

To a solution of 3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]nitrobenzene (1.57 g) obtained in reference example 74 in acetic acid (50 ml) was added tin powder (2.58 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (5:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.26 g, yield: 87 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

Reference example 76

419

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]aniline (1.26 g) obtained in reference example 75 in dichloromethane (30 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.54 ml) and pyridine (0.61 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours and evaporated in vacuo. The residue obtained was neutralized with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate three times, and the extract was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (1.50 g, yield: 82 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

Reference example 77

Ethyl N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.52 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-[1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate (1.50 g) obtained in reference example 76 and triphenylphosphine (0.98 g) in dichloromethane (40 ml), diethyl azodicarboxylate (0.57 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (30:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (1.73 g, yield: 89 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31

(1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

Reference example 78

3-Chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 3-chloro-4-(piperidin-4-yloxy)nitrobenzene (4.00 g) obtained in reference example 8 in N,N-dimethylformamide (70 ml) were added successively cyclopentyl bromide (1.96 ml) and potassium carbonate (3.23 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 100°C for 7 hours. Because of the slow progress of the reaction, cyclopentyl bromide (0.70 ml) was added, and the resulting mixture was stirred furthermore at 100°C for 2 hours and then at 120°C for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (30:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (2.35 g, yield: 46 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Reference example 79

3-Chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (2.35 g) obtained in reference example 78 in acetic acid (50 ml) was added tin powder (4.29 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained was added a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate five times. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of

421

dichloromethane and methanol (5:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.97 g, yield: 92 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

Reference example 80

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)aniline (1.97 g) obtained in reference example 79 in dichloromethane (40 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.94 ml) and pyridine (1.08 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours and evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixture of dichloromethane and methanol (25:1 ~ 10:1) as the eluent to afford the title compound (1.09 g, yield: 37 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Reference example 81

Ethyl N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.39 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.09 g) obtained in reference example 80 and triphenylphosphine (0.77 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.45 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel

column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (1.30 g, yield: 91 %) as a yellowish brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

Reference example 82

1-t-Butoxycarbonyl-2-methyl-4-piperidone ethylene ketal

To a solution of 4-piperidone ethylene ketal (9.6 g) in acetone (100 ml) was added di-t-butyl dicarbonate (16.0 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with diethyl ether, and the organic layer was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford 1-t-butoxycarbonyl-4-piperidone ethylene ketal (17.4 g) as a pale yellow solid.

Subsequently, to a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-piperidone ethylene ketal obtained above in diethyl ether (200 ml) were successively added dropwise N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (13.0 ml) and a 1N solution of s-butyllithium in a mixture of cyclohexane and hexane (88.0 ml) with stirring at –78°C, and the resulting mixture was stirred at at –30°C for 30 minutes. After cooling to –78°C again, to the reaction mixture was added methyl iodide with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After stirring, water was poured gradually into the reaction mixture, and the resulting mixture was extracted with diethyl ether. The extract was washed successively with water and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (9:1) as the eluent to afford the title compound (6.0 g, yield: 34 %) as a colorless oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

A23

Reference example 83

1-t-Butoxycarbonyl-2-methyl-4-piperidone

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-2-methyl-4-piperidone ethylene ketal (6.00 g) obtained in reference example 82 in acetone (150 ml) was added p-toluenensulfonic acid monohydrate (4.40 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with a saturated sodium hydrogencarbonate solution and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (2.40 g, yield: 48 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

Reference example 84

1-t-Butoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methylpiperidine

To a suspension of lithium aluminum hydride (1.30 g) in tetrahydrofuran (50 ml) was added dropwise 1-t-butoxycarbonyl-2-methyl-4-piperidone (2.40 g) obtained in reference example 83 with stirring under ice-cooling in a nitrogen atmosphere, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour under a nitrogen atmosphere. After stirring, to the reaction mixture was added sodium sulfate decahydrate, and the resulting mixture was furthermore stirred at room temperature for 1 hour. After removing insoluble materials by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:1) as the eluent to afford a low polar compound (0.95 g, yield: 39 %) and a high polar compound (1.02 g, yield: 42 %) of the title compound, separately, as yellow oily products.

High polar compound; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

424

Low polar compound; ^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

Reference example 85

4-(1-t-Butoxycarbonyl-2-methylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene

To a solution of the high polar compound of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxy-2-methylpiperidine (1.02 g) obtained in reference example 84, 2-chloro-4-nitrophenol (0.83 g) and triphenylphosphine (1.62 g) in dichloromethane (60 ml), diethyl azodicarboxylate (0.97 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours. Because of the slow progress of the reaction, to the reaction mixture were successively added triphenylphosphine (1.62 g) and diethyl azodicarboxylate (0.97 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (4:1) as the eluent to afford the title compound (1.15 g, yield: 76 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

Reference example 86

3-Chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a suspension of 4-(1-t-butoxycarbonyl-2-methylpiperidin-4-yloxy)-3-chloronitrobenzene (1.15 g) obtained in reference example 85 in 90 % formic acid (3.10 g) was added 37 % formaldehyde (2.50 g), and the resulting mixture was stirred at 100°C for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1) as the eluent to afford the title compound (0.80 g, yield: 90 %) as a yellow oil.

A26

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Reference example 87

3-Chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (800 mg) obtained in reference example 86 in acetic acid (20 ml) was added tin powder (1700 mg) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained was added a saturated aqueous potassium carbonate solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (690 mg, yield: 96 %) as a reddish brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

Reference example 88

Ethyl N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)aniline (690 mg) obtained in reference example 87 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.40 ml) and pyridine (0.25 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1 ~ 3:1) as the eluent to afford the title compound (800 mg, yield: 73 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

Reference example 89

Ethyl N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (320 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(1,2-dimethylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (800 mg) obtained in reference example 88 and triphenylphosphine (680 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.40 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column (eluent: mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (4:1) ~ mixed solvent of dichloromethane and methanol (9:1)) to afford the title compound (1100 mg, quantitative yield) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

Reference example 90

Indolizin-7-ol

To a suspension of lithium aluminum hydride (2.30 g) in tetrahydrofuran (50 ml) was added dropwise indolizin-7-one (2.80 g), which was prepared from 4,4-diethoxybutylamine and diethyl 1,3-acetonedicarboxylate according to the method described in Heterocycles, 43, 1391 (1996), with stirring under ice-cooling under a nitrogen atmosphere, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. After stirring, to the reaction mixture was added sodium sulfate decahydrate, and the resulting mixture was furthermore stirred at room temperature for 1 hour. After removing insoluble materials by filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (4:1) as the eluent to afford the title compound (1.70 g, yield: 59 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

427

Reference example 91

3-Chloro-4-methoxymethoxyaniline

To a solution of 2-chloro-4-nitrophenol (5.2 g) in N,N-dimethylformamide (50 ml) were successively added methoxymethoxy chloride (2.7 ml) and triethylamine (5.0 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford 3-chloro-4-methoxymethoxynitrobenzene (8.1 g) as a yellow oil.

Subsequently, to a solution of 3-chloro-4-methoxymethoxynitrobenzene obtained above in a mixed solvent of acetone (100 ml) and water (100 ml) were added successively zinc powder (9.8 g) and ammonium chloride (8.0 g) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 40 minutes. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo and then the residue obtained was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (5.4 g, yield: 96 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

Reference example 92

Ethyl N-(3-chloro-4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate

To a solution of 3-chloro-4-methoxymethoxyaniline (5.4 g) obtained in reference example 91 in dichloromethane (50 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (4.7 ml) and pyridine (2.9 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed

solvent of dichloromethane and methanol (19:1) as the eluent to afford the title compound (8.0 g, yield: 82 %) as a reddish brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

Reference example 93

Ethyl N-[3-chloro-4-methoxymethoxyphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (1.6 g) obtained in reference example 2, ethyl N-(3-chloro-4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate (3.4 g) obtained in reference example 92 and triphenylphosphine (3.2 g) in dichloromethane (50 ml), diethyl azodicarboxylate (1.9 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 40 minutes and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (19:1) as the eluent to afford the title compound (3.9 g, yield: 81 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

Reference example 94

Ethyl N-[3-chloro-4-hydroxyphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[3-chloro-4-methoxymethoxyphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (3.9 g) obtained in reference example 93 in a mixed solvent of ethyl acetate (50 ml) and dioxane (50 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in dioxane (25 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was neutralized with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (3.6 g, quantitative yield) as a yellow oil.

429

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

Reference example 95

Ethyl N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[3-chloro-4-hydroxyphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate (2.0 g) obtained in reference example 94, indolizin-7-ol (1.7 g) obtained in reference example 90 and triphenylphosphine (3.2 g) in dichloromethane (60 ml), diethyl azodicarboxylate (1.9 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Because of the slow progress of the reaction, to the reaction mixture were furthermore added successively triphenylphosphine (3.2 g) and diethyl azodicarboxylate (1.9 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (2:1) as the eluent to afford the title compound (0.6 g) containing impurities as an orange-colored oil.

Reference example 96

Ethyl N-(4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate

To a solution of 4-methoxymethoxyaniline (20.9 g) in dichloromethane (400 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (18.0 ml) and pyridine (33 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (28.0 g, yield: 67 %) as a brown oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

430

Reference example 97

Ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-(4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.53 g) obtained in reference example 2, ethyl N-(4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate (1.00 g) obtained in reference example 96 and triphenylphosphine (1.12 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.66 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (1.38 g, yield: 94 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

Reference example 98

Ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-(4-methoxymethoxyphenyl)sulfamoylacetate (10.7 g) obtained in reference example 97 in ethyl acetate (120 ml) was added a 4N solution of hydrogen chloride in ethyl acetate (80 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was diluted with ethyl acetate, and the organic layer was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:1) as the eluent to afford the title compound (9.1 g, yield: 95 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

431

Reference example 99

Ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

To a solution of ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-(4-hydroxyphenyl)sulfamoylacetate (700 mg) obtained in reference example 98, 4-hydroxy-1-methylpiperidine (410 mg) and triphenylphosphine (920 mg) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.55 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. 'Because of the slow progress of the reaction, 4-hydroxy-1-methylpiperidine (410 mg), triphenylphosphine (920 mg) and diethyl azodicarboxylate (0.55 ml) were added furthermore, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and methanol (2:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (690 mg, yield: 79 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

Reference example 100

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylnitrobenzene

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (1.45 g), 2-trifluoromethyl-4-nitrophenol (1.38 g), which was prepared from 3-trifluoromethylnitrobenzene according to the method described in J. Org. Chem., 63, 4199 (1998), and triphenylphosphine (2.27 g) in dichloromethane (65 ml), diethyl azodicarboxylate (1.4 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using dichloromethane as the eluent to afford the title compound (2.28 g, yield: 88 %) as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

Reference example 101

4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylnitrobenzene

To a suspension of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylnitrobenzene (2.45 g) obtained in reference example 100 in 90 % formic acid (8.80 g) was added 37 % formaldehyde (5.50 g), and the resulting mixture was stirred at 100°C for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with an aqueous sodium hydrogencarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1) as the eluent to afford the title compound (1.82 g, yield: 95 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

Reference example 102

4-(1-Methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylaniline

To a solution of 4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylnitrobenzene (1.82 g) obtained in reference example 101 in ethanol (30 ml) was added palladium on carbon (0.18 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 4.5 hours. At the end of this time, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 1:1) as the eluent to afford the title compound (1.55 g, yield: 95 %) as a pale brown solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

Reference example 103

Ethyl N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate

433

To a solution of 4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylaniline (1.55 g) obtained in reference example 102 in dichloromethane (30 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.76 ml) and pyridine (0.91 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, to the reaction mixture was added water, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate three times. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:1 ~ 5:1) as the eluent to afford the title compound (2.39 g, quantitative yield) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

Reference example 104

Ethyl N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (500 mg) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate (1333 mg) obtained in reference example 103 and triphenylphosphine (990 mg) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.58 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (15:1) as the eluent to afford the title compound (755 mg, yield: 43 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

Reference example 105

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (50.1 g) in N,N-dimethylacetamide (550 ml) was added sodium hydride (10.5 g) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. At the end of this time, to the reaction mixture was added dropwise a solution of 4-fluoronitrobenzene (42.2 g) in N,N-dimethylacetamide (100 ml) with stirring at the same temperature, and the resulting mixture was furthermore stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added water and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (13:7) as the eluent to afford the title compound (75.1 g, yield: 93%) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

Reference example 106

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)aniline

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)nitrobenzene (11.9 g) obtained in reference example 105 in methanol (100 ml) was added palladium on carbon (1.9 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 4 hours. At the end of this time, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:1) as the eluent to afford the title compound (10.7 g, yield: 99 %) as a pale red solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

Reference example 107

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

435

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)aniline (4.39 g) obtained in reference example 106 in dichloromethane (30 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (2.4 ml) and pyridine (2.4 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (4.96 g, yield: 75 %) as a pale red oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3:34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

Reference example 108

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.80 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (2.21 g) obtained in reference example 107 and triphenylphosphine (1.70 g) in dichloromethane (40 ml), diethyl azodicarboxylate (1.0 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (10:1) as the eluent to afford the title compound (2.15 g, yield: 74 %) as a colorless oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

Reference example 109

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylnitrobenzene

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (3.62 g), 2-methyl-4-nitrophenol (2.55 g) and triphenylphosphine (5.25 g) in dichloromethane (100 ml), diethyl azodicarboxylate (3.2 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was

purified by chromatography on a silica gel column using dichloromethane as the eluent to afford the title compound (4.07 g) containing impurities as a pale yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

Reference example 110

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylaniline

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylnitrobenzene (4.07 g) obtained in reference example 109 in methanol (40 ml) was added palladium on carbon (0.41 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 4 hours. At the end of this time, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (2.73 g, overall yield in two steps from reference example 109 to reference example 110: 53 %) as a pale red oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

Reference example 111

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylphenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylaniline (1.63 g) obtained in reference example 110 in dichloromethane (30 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.86 ml) and pyridine (0.81 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (1.84 g, yield: 76 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

437

Reference example 112

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.64 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-methylphenyl]sulfamoylacetate (1.84 g) obtained in reference example 111 and triphenylphosphine (1.26 g) in dichloromethane (40 ml), diethyl azodicarboxylate (0.76 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (12:1) as the eluent to afford the title compound (1.90 g, yield: 79 %) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

Reference example 113

Ethyl 5-nitrosalicylate

To a solution of 5-nitrosalicylic acid (10.8 g) in ethanol (100 ml) was added concentrated sulfuric acid (92.0 g) with stirring at room temperature, and the resulting mixture was refluxed for 7.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with an aqueous sodium hydroxide solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution, 0.5N hydrochloric acid and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (10.7 g, yield: 85 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

Reference example 114

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-ethoxycarbonylnitrobenzene

438

To a solution of 1-t-butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine (10.2 g), ethyl 5-nitrosalicylate (10.7 g) obtained in reference example 113 and triphenylphosphine (17.3 g) in dichloromethane (200 ml), diethyl azodicarboxylate (10.4 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:1) as the eluent, and the yellow solid obtained was collected by filtration using hexane to afford the title compound (12.3 g, yield: 61 %) as a white solid.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

Reference example 115

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carboxynitrobenzene

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-ethoxycarbonylnitrobenzene (1.0 g) obtained in reference example 114 in ethanol (10 ml) was added an aqueous potassium hydroxide solution (prepared by dissolving 0.2 g in 0.5 ml of water) at room temperature, and the resulting mixture was refluxed for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was neutralized with 1N hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with water and a saturated aqueous sodium chloride solution. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo to afford the title compound (0.9 g, yield: 96 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

Reference example 116

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylnitrobenzene

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carboxynitrobenzene (0.9 g) obtained in reference example 115 in dichloromethane (20 ml) were added successively isobutyl chloroformate (0.3 ml) and triethylamine (0.4 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting

mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. Furthermore, to the reaction mixture was added a 28 % ammonia solution (0.2 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (19:1) as the eluent to afford the title compound (0.9 g, yield: 98 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

Reference example 117

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylaniline

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylnitrobenzene (5.7 g) obtained in reference example 116 in methanol (80 ml) was added palladium on carbon (0.6 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours. At the end of this time, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (19:1) as the eluent to afford the title compound (4.8 g, yield: 91 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

Reference example 118

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylaniline (4.8 g) obtained in reference example 117 in dichloromethane (80 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (2.5 ml) and pyridine (2.3 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (19:1) as the eluent. The

orange-colored solid obtained was collected by filtration using diethyl ether to afford the title compound (3.7 g, yield: 53 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

Reference example 119

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.7 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]sulfamoylacetate (2.0 g) obtained in reference example 118 and triphenylphosphine (1.5 g) in dichloromethane (30 ml), diethyl azodicarboxylate (0.9 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 8 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:2) as the eluent to afford the title compound (2.5 g, yield: 94 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

Reference example 120

4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylaniline

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylnitrobenzene (2.28 g) obtained in reference example 100 in methanol (50 ml) was added palladium on carbon (0.20 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for 5 hours. At the end of this time, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (1.69 g, yield: 80 %) as a pale red oil.

441

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

Reference example 121

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylaniline (1.69 g) obtained in reference example 120 in dichloromethane (20 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (0.76 ml) and pyridine (0.49 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (1.74 g, yield: 73 %) as a pale red oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

Reference example 122

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (0.57 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate (1.74 g) obtained in reference example 121 and triphenylphosphine (1.07 g) in dichloromethane (27 ml), diethyl azodicarboxylate (0.65 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (12:1) as the eluent to afford the title compound (2.06 g, yield: 93%) as a colorless amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H,

d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

Reference example 123

3-Chloro-4-(tropan-3-yloxy)nitrobenzene

To a solution of 3-tropanol (6.7 g), 2-chloro-4-nitrophenol (8.2 g) and triphenylphosphine (16.1 g) in a mixture of dichloromethane (200 ml) and tetrahydrofuran (50 ml), diethyl azodicarboxylate (9.7 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (19:1) as the eluent to afford the title compound (8.5 g, yield: 60 %) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

Reference example 124

3-Chloro-4-(tropan-3-yloxy)aniline

To a solution of 3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)nitrobenzene (8.5 g) obtained in reference example 123 in acetic acid (500 ml) was added tin powder (17.0 g) at room temperature, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, the reaction mixture was filtered, and the filtrate was neutralized with an aqueous potassium carbonate solution and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (3:1) as the eluent to afford the title compound (2.5 g, yield: 32 %) as a colorless solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

Reference example 125

Ethyl N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate

443

To a solution of 3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)aniline (2.5 g) obtained in reference example 124 in dichloromethane (50 ml) were successively added dropwise ethyl chlorosulfonylacetate (1.5 ml) and pyridine (0.9 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (4:1) as the eluent to afford the title compound (3.5 g, yield: 89 %) as a pale brown amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.45 (1H, d, J=2.5).

Reference example 126

Ethyl N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propen-1-ol (1.4 g) obtained in reference example 2, ethyl N-[3-chloro-4-(tropan-3-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (3.5 g) obtained in reference example 125 and triphenylphosphine (2.9 g) in dichloromethane (50 ml), diethyl azodicarboxylate (1.8 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (19:1 ~ 9:1) as the eluent to afford the title compound (1.3 g, yield: 27 %) as a yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt, J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

Reference example 130

3-(3-Cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol

To a solution of 2-diethylphosphono-2-fluoroacetic acid (4.35 g), which was prepared by the method described in J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987),

444

in tetrahydrofuran (90 ml) was added dropwise a 1.6 N solution of butyllithium in hexane (28 ml) with stirring at -78°C, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. After stirring, to the reaction mixture was added dropwise a solution of 3-cyanobenzaldehyde (2.66 g) in tetrahydrofuran (10 ml) over a 10-minute interval, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 3 hours. Subsequently, the reaction temperature was raised up to 0°C, and after adding water, the aqueous layer was separated by partitioning. The organic layer separated by partitioning was extracted with a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution twice. These extracts were combined with the aqueous layer separated above and adjusted to pH 4 with concentrated hydrochloric acid and then extracted with t-butyl methyl ether five times. The extract was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo to afford the intermediate (3.47 g) as a white solid.

Subsequently, to a solution of the intermediate (1.15 g) obtained above and triethylamine (0.92 ml) in dichloromethane (10 ml) was added ethyl chlorocarbonate (0.63 ml) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and evaporated in vacuo. To the residue obtained was added ethyl acetate, and insoluble materials were filtered off and the filtrate was evaporated in vacuo. Furthermore, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (10 ml) was added an aqueous sodium borohydride solution (prepared by dissolving 0.45 g in 5 ml of water) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After stirring, to the reaction mixture was added a saturated ammonium chloride solution, and the resulting mixture was extracted with t-butyl methyl ether three times. The extract was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (3:2) as the eluent to afford the title compound (0.33 g, yield: 31 %) as a colorless solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

Reference example 131

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]sulfamoylacetate

445

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol (0.45 g) obtained in reference example 130, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate (1.12 g) obtained in reference example 107 and triphenylphosphine (0.80 g) in dichloromethane (20 ml), diethyl azodicarboxylate (0.48 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 2 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and ethyl acetate (15:1) as the eluent to afford the title compound (1.40 g, yield: 92 %) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

Reference example 132

Ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propenyl]sulfamoylacetate

To a solution of 3-(3-cyanophenyl)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol (0.80 g) obtained in reference example 130, ethyl N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]sulfamoylacetate (2.20 g) obtained in reference example 118 and triphenylphosphine (1.50 g) in dichloromethane (50 ml), diethyl azodicarboxylate (0.86 ml) was added dropwise with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours and then evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (1:4 ~ 1:2) as the eluent to afford the title compound (3.40 g, quantitative yield) as a pale yellow amorphous solid.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

Reference example 133

3-[3-[N-[4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]amino]-1-(E)-propenyl]benzonitrile

446

3-Cyanocinnamaldehyde (0.64 g) obtained in reference example 1, 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylaniline (1.36 g) obtained in reference example 117 and powdered molecular sieves 5A (5.06 g) were suspended in toluene (30 ml) and refluxed for 2.5 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered with celite, and the filtrate was evaporated in vacuo to afford the imine derivative.

Subsequently, to a suspension of the imine derivative obtained above in ethanol (30 ml) were added successively sodium borohydride (0.31 g) and cerium chloride (0.32 g) under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added furthermore sodium borohydride (0.16 g), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, to the reaction mixture was added a saturated aqueous ammonium chloride solution, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of hexane and ethyl acetate (7:3 ~ 0:10) as the eluent to afford the title compound (1.77 g, yield: 92 %) as a colorless oil.

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

Reference example 134

N-[4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]methanesulfonamide

To a solution of 3-[3-[N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]amino]-1-(E)-propenyl]benzonitrile (0.85 g) obtained in reference example 133 in dichloromethane (15 ml) were successively added dropwise methanesulfonyl chloride (0.17 ml) and pyridine (0.29 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After stirring, to the reaction mixture was added methanol (3 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:0 ~ 9:1) as the eluent to afford the title compound (1.01 g, quantitative yield) as a colorless oil.

447

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

Reference example 135

N-[4-(1-t-Butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]-N-[3-(3-cyanophenyl)-2-(E)-propenyl]ethanesulfonamide

To a suspension of 3-[3-[N-[4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)-3-carbamoylphenyl]amino]-1-(E)-propenyl]benzonitrile (0.92 g) obtained in reference example 133 in dichloromethane (15 ml) were successively added dropwise ethanesulfonyl chloride (0.22 ml) and pyridine (0.31 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. At the end of this time, to the reaction mixture were furthermore added dropwise ethanesulfonyl chloride (0.04 ml) and pyridine (0.16 ml) with stirring under ice-cooling, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. After stirring, to the reaction mixture was added methanol (3 ml), and the resulting mixture was evaporated in vacuo. The residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of dichloromethane and methanol (10:0 ~ 9:1) as the eluent to afford the title compound (1.08 g, yield: 90 %) as a yellow oil.

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H, s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

Test Example 1

Determination of Anti-factor Xa Activity

Anti-factor Xa activity was determined according to methods described by Hara et al. [Thrombo. Haemost., 71, 314 (1994)], which were slightly modified. S-2222, a coloring substrate (0.4 mM, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) and the test compounds were mixed in Tris hydrochloride buffered solution (50 mM, pH: 8.4) containing NaCl (0.9 %). To this solution, human factor-Xa (0.25 unit/ml, Cosmobio Co., Ltd.) was added and the reaction was started. In the control group, distilled water was added to the Tris-buffered solution instead

of the test compound. The reaction mixture (in total: 0.1 ml) was incubated at room temperature for 5 min. Optical absorbance of the reaction mixture was continuously determined at 405 nm with a 96-well microplate reader (Model 550, Biorad) and increase in the absorbance for 5 min was calculated as an indicator of factor Xa activity. To assess anti-factor Xa activities of the test compounds, concentrations of the test compounds to inhibit the factor Xa activity by 50 % (IC_{50}) were calculated.

As the results, benzamidine derivatives of general formula (1) exerted excellent inhibitory actions against activated blood coagulation factor X activity. Compounds with IC_{50} values of less than 15 nM are listed in Table 2. In this table, compound A indicates N-[4-[1-acetimidoyl-4-piperidyloxy]phenyl]-N-[2-(3-amidinophenoxy)ethyl]sulfamoyl acetic acid dihydrochloride, which was described in WO98/31661 (EP976722).

Table 2

Test Compounds	Inhibitory Action against Factor Xa Activity (IC_{50} (nM))
Compound of Example 4	10
Compound of Example 10	15
Compound of Example 12	13
Compound of Example 27	7.9
Compound of Example 28	6.4
Compound of Example 36	13
Compound of Example 38	12
Compound of Example 42	11
Compound of Example 45	7.9
Compound of Example 46	11
Compound of Example 47	6.1
Compound of Example 48	5.8
Compound of Example 49	6.8
Compound of Example 50	6.3
Compound of Example 51	6.9
Compound of Example 52	7.8
Compound of Example 53	6.8
Compound of Example 54	7
Compound of Example 56	10

Compound of Example 60	14
Compound of Example 65	12
Compound of Example 66	8.3
Compound of Example 67	15
Compound of Example 68	15
Compound of Example 72	9.8
Compound of Example 77	12
Compound of Example 78	11
Compound of Example 79	15
Compound of Example 80	11
Compound of Example 83	13
Compound of Example 86	15
Compound of Example 87	13
Compound of Example 89	11
Compound A	130

Test Example 2

Determination of Anti-trypsin Activity

Anti-trypsin activity was determined according to methods described by Taniuchi et al. [Thromb. Haemost., 79, 543 (1998)], which were partially modified. S-2222, a coloring substrate (5 μl, final concentration: 0.4 mM, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) and the test compound (5 μl) were mixed with Tris hydrochloride buffered solution (50 mM, 85 μl, pH: 8.4) containing NaCl (0.9 %). To this solution, bovine trypsin (5 μl, final concentration: 0.25 μg-protein/ml, Sigma) was added and the reaction was started. In the control group, distilled water was added to the Tris-buffered solution instead of the test compound. The reaction mixture (in total: 0.1 ml) was incubated at room temperature. Optical absorbance was continuously determined at 405 nm with a 96-well microplate reader (Model 550, Biorad) and increase in the absorbance for 5 min was calculated as an indicator of trypsin activity. To assess anti-trypsin activities of the test compounds, concentrations of the test compounds to inhibit the trypsin activity by 50 % (IC_{50}) were calculated. The results are shown in Table 3.

Table 3

Test Compounds	Inhibitory Action against Trypsin Activity (IC_{50} (nM))
Compound of Example 27	540
Compound of Example 28	650
Compound of Example 42	7300
Compound of Example 47	790
Compound of Example 48	1200
Compound of Example 49	860
Compound of Example 50	1200
Compound of Example 53	2100
Compound of Example 54	2200
Compound of Example 60	3100
Compound of Example 65	2300
Compound of Example 66	5600
Compound of Example 72	4400
Compound of Example 77	3700
Compound of Example 78	5300
Compound of Example 87	3500
Compound of Example 89	2000

Formulation Example 1

Hard Capsules

50 mg of powdered of compound of Example 27, 128.7 mg of lactose, 70 mg of cellulose, and 1.3 mg of magnesium stearate are well mixed and filtrated through a sieve of 60 mesh. Each capsule is manufactured by addition of the filtrated powder into a hard gelatin capsule (No. 3) of 250 mg weight.

Formulation Example 2

Tablets

50 mg of powdered compound of Example 27, 124 mg of lactose, 25 mg of crystalline cellulose, and 1 mg of magnesium stearate are well mixed and a tablet of 200 mg weight is manufactured using a tableting machine. If desired, the tablet can be coated.

ASI

Formulation Example 3

Injections

Compound of Example 27 of 1.5 wt% is mixed in 10 vol% propylene glycol and the volume is adjusted with sterilized distilled water for injection so as to be a constant volume. The solution is sterilized and manufactured as injections.

[Industrial applicability]

Compounds of general formula (1), and pharmacologically acceptable salts and prodrugs thereof of the present invention exhibit excellent inhibitory activities against activated blood coagulation factor X and with low toxicities, and they are useful as remedies [particularly as prevention or therapeutic agents (particularly as therapeutic agents) for blood coagulation-related diseases (for example, thrombotic diseases such as cerebral infarction, myocardial infarction, and peripheral circulatory disorders)].

In cases where the compounds of general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof of the present invention are used as prevention or therapeutic agents for disorders described above, the compounds expressed as general formula (I) described above or pharmacologically acceptable salts thereof themselves may be orally administered as such formulations as tablets, capusles, granules, powders, or syrups or non-orally administered as such formulations as injections or suppositories by mixing, if necessary, with a pharmacologically acceptable diluent and excipient, etc.

Preparations are prepared by conventionally known methods using additive agents such as excipients (for instance, organic excipients including sugar derivatives such as lactose, sucrose, glucose, mannitol and sorbitol; starch derivatives such as corn starch, potato starch, α-starch and dextrin; cellulose derivatives such as crystalline cellulose; gum Arabic; dextran; pullulan; and inorganic excipients including silicate derivatives such as light anhydrous silicic acid, synthetic aluminum silicate, calcium silicate and magnesium aluminometasilicate; phosphates such as calcium hydrogenphosphate; carbonates such as calcium carbonate; sulfates such as calcium sulfate), lubricants (for instance, stearic acid, metal salts of stearic acid such as calcium stearate and magnesium stearate; talc; colloidal silica; waxes such as beeswax

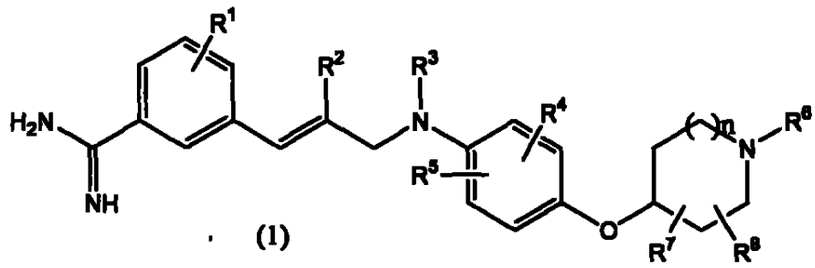
480
452

and spermaceti; boric acid; adipic acid; sulfates such as sodium sulfate; glycol; fumaric acid; sodium benzoate; DL-leucine; laurylsufates such as sodium lauryl sulfate and magnesium lauryl sulfate; silicates such as silicic anhydride and silicic hydrate; and starch derivatives described above can be listed), binders (for instance, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, Macrogol and similar excipients described above), disintegrators (for instance, cellulose derivatives such as low-substituted hydroxypropylcellulose, carboxymethylcellulose, calcium carboxymethylcellulose and internal crosslinked-sodium carboxymethylcellulose; chemically modified starch/cellulose derivatives such as carboxymethylstarch, sodium carboxymethylstarch, crosslinked polyvinylpyrrolidone), emulsifiers (for instance, colloidal clay such as bentonite and veegum; metal hydroxides such as magnesium hydroxide and aluminum hydroxide; anionic surfactants such as sodium lauryl sulfate and calcium stearate; cationic surfactants such as benzalkonium chloride; and non-ionic surfactants such as polyoxyethylenealkyl ethers, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters and sucrose esters of fatty acids), stabilizers (for instance, para-oxy benzoates such as methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate; alcohols such as chlorobutanol, benzylalcohol and phenylethylalcohol; benzalkonium chloride; phenols such as phenol and cresol; thimerosal; dehydroacetic acid; and sorbic acid), flavors (for instance, conventionally employed sweeteners, acidifiers and flavors), and diluents, etc.

The usage amount varies depending on the symptom, age, etc. of the patient. For example, in the case of oral administration, it is desirable to administer 1 mg (preferably 10 mg) as a lower limit and 1000 mg (preferably 500 mg) as an upper limit per one time for an adult and one to six times a day depending on the symptom. In the case of intravenous administration, it is desirable to administer 0.5 mg (preferably 5 mg) as a lower limit and 500 mg (preferably 250 mg) as an upper limit per one time for an adult and one to six times a day depending on the symptom.

Claims

1. A compound of general formula (1), or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof:



(1)

wherein

R^1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a hydroxyl group;

R^2 represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a hydroxyl group, a carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms, an alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms, a carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a carboxyalkylcarbonyl group having from 3 to 8 carbon atoms;

R^4 and R^5 are the same or different and each of R^4 and R^5 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, a carboxyl group, an alkoxycarbonyl group having from 2 to 7 carbon atoms, a carbamoyl group, a monoalkylcarbamoyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a dialkylcarbamoyl group having from 3 to 13 carbon atoms;

R^6 represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, an aralkyl group having from 7 to 16 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle, a carboxyalkyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an alkoxycarbonylalkyl group having from 3 to 13 carbon atoms, an aliphatic acyl group having from 2 to 7 carbon atoms, an aromatic acyl group having from 7 to 11 carbon atoms, a carbamoyl group, an

alkylsulfonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms, a heterocycle, a formimidoyl group, a 1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, an N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms or an iminoarylmethyl group having from 7 to 11 carbon atoms;

each of R^7 and R^8 represents a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms; or

R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an alkylene group having from 2 to 5 carbon atoms; and

n represents 0, 1 or 2.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 is a hydrogen atom or a hydroxyl group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein R^2 is a hydrogen atom or a pharmacologically acceptable salt thereof.

4. A compound according to claims 1 to 3 wherein R^3 is an alkoxycarbonylalkylsulfonyl group having from 3 to 13 carbon atoms or a carboxyalkylsulfonyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a pharmacologically acceptable salt thereof.

5. A compound according to claims 1 to 3 wherein R^3 is an ethoxycarbonylmethanesulfonyl group or a carboxymethanesulfonyl group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

6. A compound according to claims 1 to 5 wherein R^4 and R^5 are the same or different and each of R^4 and R^5 is a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a halogen atom or a carbamoyl group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

7. A compound according to claims 1 to 5 wherein R^4 and R^5 are the same or different and each of R^4 and R^5 is a hydrogen atom, a chlorine atom, a methyl group, a trifluoromethyl group or a carbamoyl group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

8. A compound according to claims 1 to 7 wherein R^6 is an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon

atoms, an aralkyl group having from 7 to 16 carbon atoms, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms substituted with a heterocycle, an aryl group having from 6 to 10 carbon atoms, a heterocycle, a formimidoyl group, a 1-iminoalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms, an iminoarylmethyl group having from 7 to 11 carbon atoms, or an N-alkylformimidoyl group having from 2 to 7 carbon atoms or a pharmacologically acceptable salt thereof.

9. A compound according to claims 1 to 7 wherein R^6 is a methyl, ethyl or isopropyl group, a cyclopentyl group, a benzyl or phenethyl group, a 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(2-pyridyl)ethyl, 2-(3-pyridyl)ethyl or 2-(4-pyridyl)ethyl group, a phenyl group, a 4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl, 2,3,4,5-tetrahydropyridin-6-yl, 4,5-dihydrooxazol-2-yl, 5,6-dihydro-2H-[1,4]thiazin-3-yl or 4-pyridyl group, a formimidoyl group, a 1-iminopropyl group, an iminophenylmethyl group or an N-ethylformimidoyl group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

10. A compound according to claims 1 to 9 wherein each of R^7 and R^8 is a hydrogen atom or an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or a pharmacologically acceptable salt thereof.

11. A compound according to claims 1 to 9 wherein R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an alkylene group having from 2 to 5 carbon atoms or a pharmacologically acceptable salt thereof.

12. A compound according to claims 1 to 9 wherein wherein R^6 and R^7 taken together or R^7 and R^8 taken together form an ethylene or trimethylene group or a pharmacologically acceptable salt thereof.

13. A compound according to claims 1 to 12 wherein n is 1, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

14. A compound according to claim 1 wherein said compound is selected from the following compounds or a pharmacologically acceptable salt or prodrug thereof:

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

456

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

ethyl N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetate dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-isopropylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4-pyridyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-cyclopentylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(indolizin-7-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-(1-formimidoylpiperidin-4-yloxy)phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(1-iminopropyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-methylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yloxy)-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]-3-trifluoromethylphenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-carbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

457

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride,

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride, and

N-[3-(3-amidinophenyl)-2-(E)-propenyl]-N-[3-chloro-4-[1-(N-ethylformimidoyl)piperidin-4-yloxy]phenyl]sulfamoylacetic acid dihydrochloride.

15. A pharmaceutical composition containing an effective amount for treatment or prevention of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a blood coagulation-related disease, which composition contains a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

17. A pharmaceutical composition for the prevention or treatment of cerebral embolus, which composition contains a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

18. A pharmaceutical composition for the prevention or treatment of myocardial infarction, which composition contains a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

19. A pharmaceutical composition for the prevention or treatment of a peripheral circulatory disease, which composition contains a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

20. The use of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of a blood coagulation-related disease.

21. The use of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for prevention or treatment of cerebral embolus.

458

22. The use of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of myocardial infarction.

23. The use of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof for the preparation of a medicament for prevention or treatment of a peripheral circulatory disease.

24. A method for the prevention or treatment of a blood coagulation-related disease, which method comprises administering to a warm blooded animal in need of such prevention or treatment a pharmacologically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

25. A method for the prevention or treatment of cerebral embolus, which method comprises administering to a warm blooded animal in need of such prevention or treatment a pharmacologically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

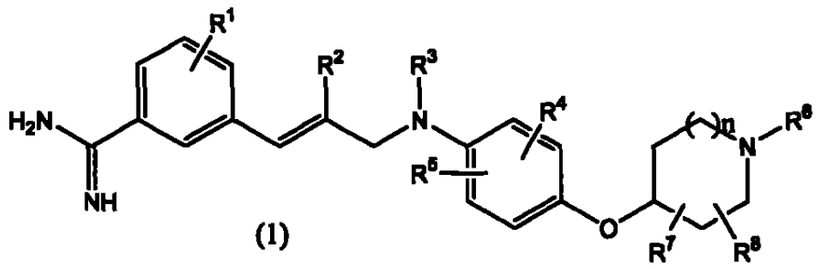
26. A method for the prevention or treatment of myocardial infarction, which method comprises administering to a warm blooded animal in need of such prevention or treatment a pharmacologically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

27. A method for the prevention or treatment of a peripheral circulatory disease, which method comprises administering to a warm blooded animal in need of such prevention or treatment a pharmacologically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14 or a pharmacologically acceptable salt thereof.

454

Abstract

Compounds of general formula (1) and pharmacologically acceptable salts thereof:



(1)

[wherein

R^1 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group or a hydroxyl group;

R^2 represents a hydrogen atom or a halogen atom;

R^3 represents a hydrogen atom, an alkyl group which may be substituted, an aralkyl group, an alkylcarbonyl group which may be substituted, an alkylsulfonyl group which may be substituted or the like;

each of R^4 and R^5 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group which may be substituted, a carbamoyl group or the like;

R^6 represents a heterocycle or the like;

each of R^7 and R^8 represents a hydrogen atom, an alkyl group or the like;

n represents 0, 1 or 2]

exhibit excellent activated blood coagulation factor X inhibitory activity and are useful for the prevention or treatment of blood coagulation-related diseases.

458
460

DERIVADOS DE BENZAMIDINA

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de benzamidina y sales y profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos, que tienen excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado; se refiere a una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea, que comprende dicho derivado de benzamidina o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo; se refiere al uso de dicho derivado de benzamidina o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea; se refiere a un método para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea, que comprende administrar a un animal de sangre caliente en necesidad de dicha prevención o tratamiento una cantidad farmacológicamente efectiva de dicho derivado de benzamidina o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo; y se refiere a procedimientos para la preparación de dichos derivados de benzamidina y sus sales y profármacos farmacológicamente aceptables.

459
461

ANTECEDENTES DE LA INVENCI N

Actualmente está creciendo la proporción de la población de edad avanzada, y es notable el incremento de pacientes con enfermedad circulatoria que acompaña el envejecimiento. Las enfermedades de trombosis tales como embolia cerebral, infarto de miocardio, enfermedad circulatoria periférica y similares, no solo se pueden convertir directamente en la causa de muerte de una persona, sino que también conducen a una carga privada y social que comprende recuperación insatisfactoria del paciente y vida privada restringida del paciente. Se considera que el tratamiento anticoagulante será cada vez más importante como un tratamiento de la trombosis.

La coagulación sanguínea es ocasionada por la formación de fibrina por descomposición selectiva de fibrinógeno, que es una proteína soluble en suero, por trombina activada, que es producida al final de una reacción enzimática amplificada de muchos pasos por algún estímulo. La fibrina es una proteína insoluble y ocasiona coagulación. Este proceso es conocido como una cascada de coagulación sanguínea y comprende un proceso causado internamente y un proceso causado externamente. Ambos procesos se juntan en la activación del factor X de coagulación sanguínea. El factor X de coagulación sanguínea activado así formado es una enzima importante en la cascada de coagulación de la sangre. El factor X de coagulación sanguínea activado forma finalmente un complejo con iones calcio divalentes, fosfátido, factor V de coagulación sanguínea activado y similares, convirtiendo eficazmente protrombina en trombina e incrementando

460
462

la reacción de coagulación sanguínea (véase por ejemplo E.L. Smith, A. White y otros, "Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry", 7ª edición McGraw-Hill, Inc. (1983)).

En la actualidad se conoce la warfarina y los agentes antitrombóticos como agentes anticoagulantes. La warfarina se ha usado ampliamente como un agente antitrombótico oral. Sin embargo, se sabe que es difícil el control de la actividad de coagulación sanguínea con warfarina, porque es un antagonista de la vitamina K y frecuentemente tiene interacción con alimentos y con los agentes combinados con la warfarina (véase por ejemplo *Clin. Pharmacokinet.*, 30, 416 (1996) y similares). Recientemente se ha observado sangrado como un efecto adverso de los agentes antitrombóticos. Por lo tanto se espera un agente mejorado contra la coagulación sanguínea. Se ha sabido que el factor X de coagulación sanguínea activado está directamente involucrado en la formación de trombina, y que los inhibidores del factor X de coagulación sanguínea activado exhiben actividad anticoagulante. Se ha sugerido la posibilidad de que dicho inhibidor pudiera convertirse en un nuevo agente anticoagulante (véase por ejemplo *Drugs*, 49, 856 (1995) y similares).

Incidentalmente algunos derivados aromáticos de amidina y algunos derivados de amidinonaftilo se revelan en la publicación de la solicitud de patente Japonesa No. Hei 5-208946 (EP 540051), WO 96/16940 (EP 798295) y WO 00/47553, como inhibidores antagonistas competitivos del factor X de coagulación sanguínea activado. Algunos derivados de

benzamida, por ejemplo ditrifluoroacetato del ácido N-[4-[1-acetimidoil-4-piperidiloxi]fenil]-N-[2-(3-amidinofenoxi)etil]sulfamoilacético se describen en WO 98/31661 (EP 976722).

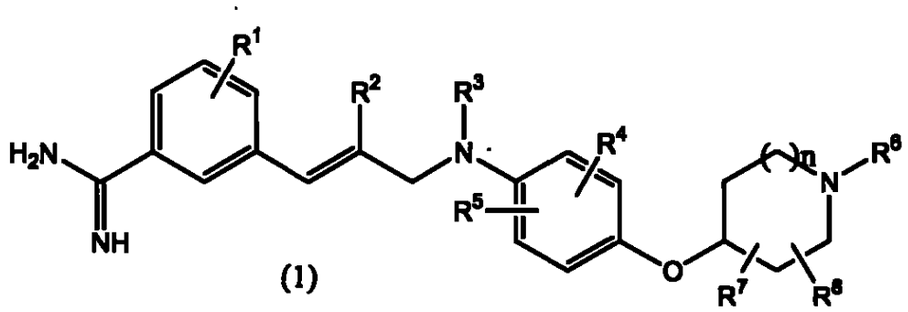
DESCRIPCION DE LA INVENCION

Los inventores han hecho un gran esfuerzo durante mucho tiempo para encontrar un compuesto que tenga excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado y han estudiado la actividad farmacológica de varios derivados de benzamidina. Han encontrado que derivados de benzamidina específicos que tienen una estructura química novedosa, tienen excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado y no tienen actividad inhibidora de tripsina, y encontraron que dichos derivados son útiles para la prevención o tratamiento (particularmente tratamiento) de enfermedades relacionadas con la coagulación. Con lo cual han completado la presente invención.

La presente invención provee derivados de benzamidina y sales o profármcos farmacológicamente aceptables de los mismos, que exhiben excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado; procedimientos para la preparación de los mismos; intermediarios útiles para su preparación; composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea que comprenden dichos derivados; el uso de dichos derivados de benzamidina o

sus sales o profármacos farmacológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea; un método para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad farmacológicamente efectiva de dicho derivado de benzamidina, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

La presente invención provee compuestos de la siguiente fórmula general (1), y sales y profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos:



(1)

en donde:

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo hidroxilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13

átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, un grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo carboxialquilcarbonilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

R^4 y R^5 son los mismos o son diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo monoalquilcarbamoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo dialquilcarbamoilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono;

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo, un grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo aromático que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo N-

466

alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo iminoarilmetilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono;

cada uno de R^7 y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o

R^6 y R^7 tomados juntos, o R^7 y R^8 tomados juntos, forman un grupo alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono; y

n representa 0, 1 o 2.

El "átomo de halógeno" en la definición de R^1, R^2, R^4 y R^5 incluye, por ejemplo, un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro y un átomo de flúor; un átomo de halógeno preferido para R^1 es un átomo de bromo, un átomo de cloro, un átomo de flúor o similares, y un átomo de halógeno particularmente preferido para R^1 es un átomo de flúor; un átomo de halógeno preferido para R^2 es un átomo de bromo, un átomo de cloro o un átomo de flúor, y un átomo de halógeno particularmente preferido para R^2 es un átomo de flúor; un átomo de halógeno preferido para cada uno de R^4 y R^5 es un átomo de bromo, un átomo de cloro o un átomo de flúor, y un átomo de halógeno muy preferido para R^4 y R^5 es un átomo de flúor o un átomo de cloro, y el más preferido es un átomo de cloro.

El "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" en la definición de R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 incluye, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo,

1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo y similares; un grupo alquilo preferido para R^1 es un grupo metilo; un grupo alquilo preferido para R^3 es un grupo metilo, etilo o isopropilo, y un grupo alquilo particularmente preferido para R^3 es un grupo isopropilo; un grupo alquilo preferido para cada uno de R^4 y R^5 es un grupo metilo; un grupo alquilo preferido para R^6 es un grupo metilo, etilo, isopropilo o butilo, y un grupo alquilo particularmente preferido para R^6 es un grupo metilo, etilo o isopropilo; un grupo alquilo preferido para R^7 es un grupo metilo; y un grupo alquilo preferido para R^8 es un grupo metilo.

La porción alquilo del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo" en la definición de R^3 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; una porción alquilo más preferida es un grupo etilo, y un "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo" preferido es un grupo 2-hidroxietilo.

La porción alquilo del "grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^3 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; una porción alquilo más preferida es un grupo metilo, y un "grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo carboximetilo.

N68

La porción alquilo y la porción alquilo de la parte alcoxi del "grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" en la definición de R^3, tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un "grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" preferido es un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo propoxicarbonilmetilo o un grupo butoxicarbonilmetilo; de preferencia un grupo metoxicarbonilmetilo o etoxicarbonilmetilo, y se prefiere particularmente un grupo etoxicarbonilmetilo.

La porción alquilo del "grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^3 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo muy preferido es un grupo metilo, y un "grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo carboximetanosulfonilo.

La porción alquilo del "grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" en la definición de R^3 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; una porción alquilo muy preferida es un grupo etilo, y un "grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" preferido es un

grupo etanosulfonilo.

La porción alquilo y la porción alquilo de la parte alcoxi del "grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" en la definición de R^3, tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; uno muy preferido es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono, y un "grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" preferido es un grupo etoxicarbonilmetanosulfonilo.

La porción alquilo del "grupo carboxialquilcarbonilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono" en la definición de R^3 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; uno muy preferido es un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono, y un "grupo carboxialquilcarbonilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono" preferido es un grupo carboxiacetilo.

La porción alquilo del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno" en la definición de R^4 y R^5 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono, y un "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno" preferido es un grupo trifluorometilo.

470

La porción alquilo del "grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" en la definición de R^4 y R^5 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; una porción alquilo muy preferida es un grupo alquilo que tiene 1 átomo de carbono, y un "grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" preferido es un grupo metoxi.

La porción alquilo del "grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^4 y R^5 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono, y un "grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo etoxicarbonilo.

La porción alquilo del "grupo monoalquilcarbamoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^4 y R^5 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono y un "grupo monoalquilcarbamoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo N-metilcarbamoilo.

Las porciones alquilo del "grupo dialquilcarbamoilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" en la definición de R^4 y R^5 tienen el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que

471

tiene 1 o 2 átomos de carbono, y un "grupo dialquilcarbamoilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" preferido es un grupo N,N-dimetilcarbamoilo.

El "grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y grupos similares, y es preferiblemente un grupo ciclopentilo.

El "grupo aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, fenetilo y grupos similares, y es preferiblemente un grupo bencilo o fenetilo.

La porción alquilo del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo" en la definición de R^6 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono, y la porción heterociclilo es un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de azufre, átomos de oxígeno o átomos de nitrógeno, e incluye por ejemplo grupos heterociclilo aromáticos como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo; y grupos heterociclilo aromáticos parcialmente o totalmente hidrogenados que corresponden a los grupos heterociclilo aromáticos arriba indicados, tales como por ejemplo los grupos morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo,

4770
472

piperidilo, y piperazinilo; preferiblemente es un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, por ejemplo un grupo heterociclilo aromático tal como pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; o un grupo heterociclilo que es un grupo heterociclilo aromático parcial o totalmente hidrogenado que corresponde al grupo heterociclilo aromático arriba indicado, por ejemplo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo o piperazinilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, o 5,6-dihidro-2H-[1,4]tiazin-3-ilo); y opcionalmente dicho "grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros" puede estar fusionado a otro grupo cíclico, y estos grupos cíclicos fusionados incluyen, por ejemplo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolidinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, isoindolinilo y similares, y un grupo heterociclilo preferido es un grupo piridilo. Un "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo" preferido es un grupo 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo o 2-(4-piridil)etilo.

La porción alquilo del "grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^6, tiene el mismo significado arriba

indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Un "grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo carboximetilo.

La porción alquilo del "grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" en la definición de R^6, tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Un "grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono" es un grupo metoxicarbonilmetilo.

El "grupo acilo alifático que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, los grupos acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y similares, y es preferiblemente un grupo acetilo.

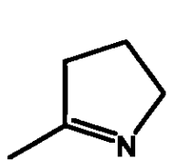
El "grupo acilo aromático que tiene de 7 a 11 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, un grupo benzoilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo y similares, y es preferiblemente un grupo benzoilo.

La porción alquilo del "grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" en la definición de R^6, tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Un "grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de

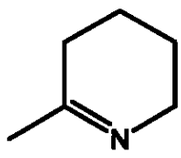
carbono" preferido es un grupo metanosulfonilo.

El "grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fenantrilo y grupos similares, y es preferiblemente un grupo fenilo.

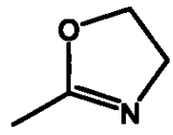
El "heterociclo" en la definición de R^6 tiene el mismo significado arriba indicado para el "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo"; un heterociclo preferido es un grupo de la siguiente fórmula, que es un 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilo de fórmula (A); 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo de fórmula (B); 4,5-dihidrooxazol-2-ilo de fórmula (C); 5,6-dihidro-2H-[1,4]-tiazin-3-ilo de fórmula (D) o un grupo 4-piridilo.



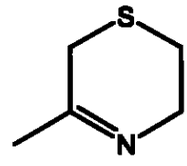
(A)



(B)



(C)



(D)

La porción alquilo del "grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^6 tiene el mismo significado arriba indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 3 átomos de carbono. Un "grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono" preferido es un grupo 1-iminopropilo.

La porción alquilo del "grupo N-alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" en la definición de R^6 tiene el mismo significado arriba

475

indicado para la definición del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono"; una porción alquilo preferida es un grupo alquilo que tiene 1 o 2 átomos de carbono. Un "grupo N-alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono" es un grupo N-etilformimidoilo.

El "grupo iminoarilmetilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono" en la definición de R^6 incluye, por ejemplo, un grupo iminofenilmetilo, iminonaftilmetilo y similares, y es preferiblemente un grupo iminofenilmetilo.

El "grupo alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono" que forman R^8 y R^7 juntos o R^7 y R^8 juntos, incluye, por ejemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y similares, y es preferiblemente un grupo etileno o trimetileno.

n es preferiblemente 1.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

(1) un compuesto en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo,

(2) un compuesto en donde R^2 es un átomo de hidrógeno,

(3) un compuesto en donde R^3 es un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, o un grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono,

(4) un compuesto en donde R^3 es un grupo etoxicarbonilmetanosulfonilo o un grupo carboximetanosulfonilo,

(5) un compuesto en donde R^4 y R^5 son los mismos o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de

476

halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno o un grupo carbamoilo,

(6) un compuesto en donde R^4 y R^5 son los mismos o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo o un grupo carbamoilo,

(7) un compuesto en donde R^6 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo iminoarilmetilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, o un grupo N-alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono,

(8) un compuesto en donde R^6 es un grupo metilo, etilo o isopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo bencilo o fenetilo, un grupo 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo o 2-(4-piridil)etilo, un grupo fenilo, un grupo 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 5,6-dihidro-2H-[1,4]tiazin-3-ilo o 4-piridilo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminopropilo, un grupo iminofenilmetilo o un grupo N-etilformimidoilo,

(9) un compuesto en donde cada uno de R^7 y R^8 es un átomo

477

de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

(10) un compuesto en donde R^6 y R^7 juntos, o R^7 y R^8 juntos, forman un grupo alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono,

(11) un compuesto en donde R^6 y R^7 juntos, o R^7 y R^8 juntos, forman un grupo etileno o trimetileno,

(12) un compuesto en donde n es 1,

y un compuesto que comprende una combinación de estos compuestos, por ejemplo, un compuesto que comprende una combinación de (1), (2), (3), (5), (7), (9) y (12), o que comprende una combinación de (1), (2), (4), (6), (8), (9) y (12), y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir a sus sales y las sales preferidas incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, potasio o litio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio o magnesio; sales de metal como las de aluminio, fierro, zinc, cobre, níquel o cobalto; sales inorgánicas como la sal de amonio o sales orgánicas de amina como t-octilamina, dibencilamina, morfolina, glucosamina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-bencilfenetilamina, piperazina, tetrametilamonio o tris(hidroximetil)aminometano; sales de ácidos inorgánicos, por ejemplo, una sal de ácido halogenhídrico como la sal de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido perclórico, sal de ácido sulfúrico o sal de ácido fosfórico; sales de ácido

sulfónico de alcano inferior tales como sal de ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico o ácido etanosulfónico; sales de ácido arilsulfónico tales como sal de ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; sales de ácidos orgánicos tales como sales de ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico o ácido trifluoroacético; o sales de aminoácido tales como las sales de glicina, lisina, arginina, ornitina, ácido glutámico o ácido aspártico.

Cuando un compuesto de la presente invención se deja reposar en contacto con la atmósfera puede absorber agua, o puede estar ligada agua al mismo, para formar un hidrato. La presente invención abarca tales hidratos.

El compuesto de la presente invención puede absorber un solvente para formar un solvato. La presente invención abarca estos solvatos.

Cuando un compuesto de esta invención tiene un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo amidino o un grupo carboxilo, el "profármaco del mismo" es un compuesto que tiene un grupo protector para estos grupos respectivamente, en donde dicho grupo protector puede ser separado por una reacción química *in vivo* o puede ser separado bioquímicamente. Cuando un compuesto original tiene un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo amidino, un grupo que forma un profármaco de dicho compuesto es un "grupo protector que puede ser separado por un proceso químico" o un "grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*".

Dicho "grupo protector que puede ser separado por un proceso

químico" incluye un "grupo acilo alifático", por ejemplo un grupo alquilcarbonilo tal como por ejemplo un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, eicosanoilo o henicosanoilo, un grupo alquilcarbonilo carboxilado tal como por ejemplo un grupo succinoilo, glutaroilo o adipoilo, un grupo alquilcarbonilo inferior halogenado como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo, un grupo alcoxi(inferior)-alquilcarbonilo inferior, como metoxiacetilo, un grupo alquilcarbonilo insaturado como (E)-2-metil-2-butenoilo, o un grupo similar; un "grupo acilo aromático", por ejemplo un grupo arilcarbonilo como benzoilo, α-naftoilo o β-naftoilo, un grupo arilcarbonilo halogenado como 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo, un grupo arilcarbonilo alquilado inferior como 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxilado con alcoxi inferior, tal como 4-anisoilo, un grupo arilcarbonilo carboxilado como 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo o 4-carboxibenzoilo, un grupo arilcarbonilo nitrado como 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxicarbonilado con alcoxi inferior como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, un grupo arilcarbonilo arilado como 4-fenilbenzoilo, o un grupo similar; un "grupo tetrahidropiranilo o tetrahidrotiopiranilo" como tetrahidropiran-2-ilo, 3-

480

bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, o 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; un "grupo tetrahidrofuranilo o tetrahidrotiofuranilo" como tetrahidrofuran-2-ilo o tetrahidrotiofuran-2-ilo; un "grupo sililo", por ejemplo, un grupo trialquilsililo inferior como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, t-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-t-butilsililo, o triisopropilsililo, o un grupo trialquilsililo inferior sustituido con 1 o 2 grupos arilo, tal como por ejemplo un grupo difenilmetilsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo o fenildiisopropilsililo, o similares; un "grupo alcoximetilo", por ejemplo, un grupo alcoximetilo inferior como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo o t-butoximetilo, un grupo alcoximetilo inferior alcoxilado con alcoxi inferior, tal como un grupo 2-metoxietoximetilo, o un grupo halogenated lower alcoximetilo inferior halogenado como 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo; un "grupo etilo sustituido", por ejemplo, un grupo etilo alcoxilado con alcoxi inferior, tal como un grupo 1-etoxietilo o 1-(isopropoxi)etilo, un grupo etilo halogenado como 2,2,2-tricloroetilo o similares; un "grupo aralquilo", por ejemplo, un grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 3 grupos arilo, tal como un grupo bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo o 9-antrilmetilo, o un grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 3 grupos arilo, en donde dicho grupo arilo está sustituido con un alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o ciano, tal como un grupo 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-

481

bromobencilo ó 4-cianobencilo; un "grupo alcoxicarbonilo", por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo inferior como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, o un grupo alcoxicarbonilo inferior sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo tri-alquilsililo inferior como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo, o similares; un "grupo alqueniloxicarbonilo" como viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo; un "grupo ariloxicarbonilo", en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos alcoxi inferiores, grupos nitro o átomos de halógeno, tales como fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo, 3,4-dimetoxifenoxicarbonilo, 2-nitrofenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo o 4-fluorofenoxicarbonilo; o un "grupo aralquiloxicarbonilo", en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos alcoxi inferior o nitro, tal como un grupo benziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo o 4-nitrobenziloxicarbonilo.

Por otra parte, el "grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*", incluye un "grupo carboniloxialquilo", por ejemplo, un grupo aciloxialquilo como etilcarboniloximetilo, pivaloiloximetilo, dimetilaminoacetoximetilo o 1-acetoxietilo, un grupo 1-(alcoxicarboniloxi)alquilo como 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, etoxicarboniloximetilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(t-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo o 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo; un grupo ftalidilo; un

grupo oxodioxolenilmetilo como 4-metil-oxodioxolenilmetilo o 4-fenil-oxodioxolenilmetilo, 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo o similares; un "grupo acilo alifático", descrito aquí anteriormente; un "grupo acilo aromático", descrito aquí anteriormente; un "grupo residual de un semiéster de ácido succínico"; un "grupo residual de un éster de ácido fosfórico"; un "grupo residual que forma un éster de aminoácido o similar"; un grupo carbamoilo; un grupo carbamoilo sustituido con 1 o 2 grupos de alquilo inferior; o un "grupo carboniloxialquiloxicarbonilo" como pivaloiloximetiloxicarbonilo. Dicho derivado bajo investigación se administra intravenosamente a un animal de prueba tal como una rata o ratón, y después se estudian los fluidos corporales del animal de prueba. Si se detecta el compuesto original o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en los fluidos corporales del animal de prueba, se considera que el derivado investigado tiene un grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*; un grupo protector preferido es un grupo acetilo.

Un grupo protector amino o amidino no está restringido particularmente e incluye preferiblemente un "grupo acilo alifático", por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, lauroilo, palmitoilo o estearoilo, un grupo alquilcarbonilo inferior halogenado como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, o trifluoroacetilo, un grupo alcoxi(inferior)-alquilcarbonilo inferior tal como metoxiacetilo, un grupo alquilcarbonilo insaturado como (E)-2-metil-2-butenoilo, o similares; un "grupo

480
483

acilo aromático", por ejemplo un grupo arilcarbonilo como benzoilo, α-naftoilo o β-naftoilo, un grupo arilcarbonilo halogenado como 2-bromobenzoilo o 4-clorobenzoilo, un grupo arilcarbonilo alquilado con alquilo inferior, tal como un grupo 2,4,6-trimetilbenzoilo o 4-toluoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxilado con alcoxi inferior, tal como 4-anisoilo, un grupo arilcarbonilo nitrado como 4-nitrobenzoilo o 2-nitrobenzoilo, un grupo arilcarbonilo alcoxicarbonilado con alcoxi inferior, tal como 2-(metoxicarbonil)benzoilo, un grupo arilcarbonilo arilado como 4-fenilbenzoilo, o similares; un "grupo alcoxicarbonilo", por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo inferior como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo o isobutoxicarbonilo, o un grupo alcoxicarbonilo inferior sustituido con un átomo de halógeno o un grupo tri-alquilsililo inferior como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo; un "grupo alqueniloxicarbonilo" como viniloxicarbonilo o aliloxicarbonilo; un "grupo ariloxicarbonilo", en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos alcoxi inferior o nitro o átomos de halógeno, tal como un grupo fenoxicarbonilo, 4-metoxifenoxicarbonilo, 3,4-dimetoxifenoxicarbonilo, 2-nitrofenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo o 4-fluorofenoxicarbonilo; un grupo protector preferido es un grupo etoxicarbonilo, un grupo 1-(propioniloxi)etoxicarbonilo, o un grupo 4-metoxifenoxicarbonilo, o 4-fluorofenoxicarbonilo.

Un grupo protector carboxilo representa un "grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*" y un "grupo protector que puede ser separado por un proceso químico como

484

hidrogenólisis, hidrólisis, electrólisis o fotólisis ". Un "grupo protector que puede ser separado por un proceso químico" incluye un "grupo alquilo inferior" como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo; un "grupo alquenilo" como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-etil-2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 1-metil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo; un "grupo alquinilo" como etinilo, 2-propinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 3-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo; un "grupo alquilo inferior halogenado" como trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo; un grupo "hidroxilalquilo inferior" como 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-

hidroxipropilo, 3,4-dihidroxibutilo o 4-hidroxibutilo; un "grupo acilalquilo inferior alifático" como acetilmetilo; un grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 3 grupos arilo tal como un grupo bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 6-fenilhexilo, α-naftildifenilmetilo, o 9-antrilmetilo; o un "grupo aralquilo" que es un grupo alquilo inferior sustituido con 1 a 3 grupos arilo, en donde dicho grupo arilo está sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, halógeno, ciano o alcoxicarbonilo, tal como un grupo 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo, 4-cianobencildifenilmetilo, bis(2-nitrofenil)metilo, piperonilo o 4-metoxicarbonilbencilo; o un "grupo sililo" como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, ter-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metil-di-ter-butilsililo, triisopropilsililo, metildifenilsililo, isopropildifenilsililo, butildifenilsililo o fenildiisopropilsililo.

El compuesto que tiene un "grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*" es un éster que forma un ácido libre o una sal del mismo por hidrólisis o similar en el cuerpo humano. Un grupo protector "que puede ser separado por procesos biológicos tales como hidrólisis *in vivo*" incluye un "alcoxialquilo inferior", por ejemplo, un grupo alcoxi(inferior)-alquilo inferior como metoximetilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, n-butoximetilo o t-butoximetilo, un grupo alcoxi(inferior)-alquilo inferior alcoxilado

con alcoxi inferior tal como 2-metoxietoximetilo, un grupo ariloxi-alquilo inferior como fenoximetilo, un grupo alcoxi-inferior-alquilo inferior halogenado como 2,2,2-tricloroetoximetilo o bis(2-cloroetoxi)metilo o similares; un "alcoxicarbonil(inferior)-alquilo inferior" como metoxicarbonilmetilo; un "grupo cianoalquilo inferior" como cianometilo o 2-cianoetilo; un "grupo alquil(inferior)-tiometilo" como metiltiometilo o etiltiometilo; un "grupo ariltiometilo" como feniltiometilo o naftiltiometilo; un "grupo alquilsulfonil(inferior)-alquilo inferior que puede estar sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno" como 2-metanosulfoniletilo o 2-trifluorometanosulfoniletilo; un "grupo arilsulfonil-alquilo inferior" tal como un grupo 2-bencenosulfoniletilo o 2-toluenosulfoniletilo; un "grupo aciloxialquilo inferior", por ejemplo, un grupo aciloxialquilo inferior alifático como formiloximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, valeriloximetilo, isovaleriloximetilo, hexanoiloximetilo, 1-formiloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-propioniloxietilo, 1-butiriloxietilo, 1-pivaloiloxietilo, 1-valeriloxietilo, 1-isovaleriloxietilo, 1-hexanoiloxietilo, 2-formiloxietilo, 2-acetoxietilo, 2-propioniloxietilo, 2-butiriloxietilo, 2-pivaloiloxietilo, 2-valeriloxietilo, 2-isovaleriloxietilo, 2-hexanoiloxietilo, 1-formiloxipropilo, 1-acetoxipropilo, 1-propioniloxipropilo, 1-butiriloxipropilo, 1-pivaloiloxipropilo, 1-valeriloxipropilo, 1-isovaleriloxipropilo, 1-hexanoiloxipropilo, 1-acetoxibutilo, 1-propioniloxibutilo, 1-butiriloxibutilo, 1-pivaloiloxibutilo, 1-acetoxipentilo, 1-propioniloxipentilo, 1-butiriloxipentilo, 1-pivaloiloxipentilo o 1-pivaloiloxihexilo, un grupo cicloalquilcarboniloxi-alquilo inferior, tal como un grupo ciclopentanoiloximetilo, ciclohexanoiloximetilo, 1-

487

ciclopentanoiloxietilo, 1-ciclohexanoiloxietilo, 1-ciclopentanoiloxipropilo, 1-ciclohexanoiloxipropilo, 1-ciclopentanoiloxibutilo, o 1-ciclohexanoiloxibutilo, un grupo aciloxi aromático-alquilo inferior como benzoiloximetilo, o similares; un "grupo carboniloxialquilo", por ejemplo, un grupo (alcoxicarboniloxi)alquilo como metoxicarboniloximetilo, etoxicarboniloximetilo, propoxicarboniloximetilo, isopropoxicarboniloximetilo, butoxicarboniloximetilo, isobutoxicarboniloximetilo, pentiloxicarboniloximetilo, hexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloximetilo, ciclohexiloxicarboniloxi(ciclohexil)metilo, 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, 1-(propoxicarboniloxi)etilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 1-(butoxicarboniloxi)etilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 1-(ter-butoxicarboniloxi)etilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)etilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(ciclopentiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)butilo, 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 2-(metoxicarboniloxi)etilo, 2-(etoxicarboniloxi)etilo, 2-(propoxicarboniloxi)etilo, 2-(isopropoxicarboniloxi)etilo, 2-(butoxicarboniloxi)-etilo, 2-(isobutoxicarboniloxi)etilo, 2-(pentiloxicarboniloxi)etilo, 2-(hexiloxicarboniloxi)etilo, 1-(metoxicarboniloxi)propilo, 1-(etoxicarboniloxi)propilo, 1-(propoxicarboniloxi)propilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)propilo, 1-(butoxicarboniloxi)propilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)propilo, 1-(pentiloxicarboniloxi)propilo, 1-(hexiloxicarboniloxi)propilo, 1-(metoxicarboniloxi)butilo, 1-(etoxicarboniloxi)-

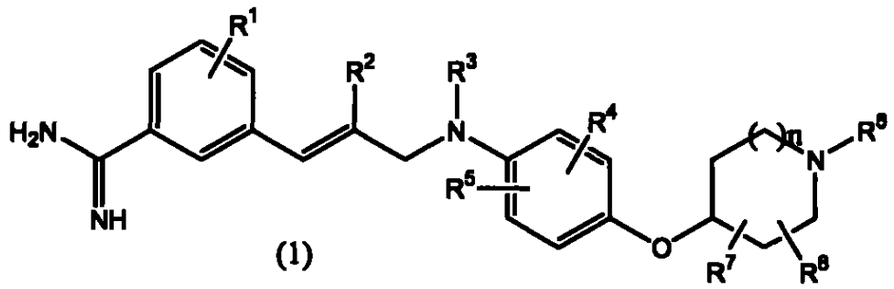
butilo, 1-(propoxicarboniloxi)butilo, 1-(isopropoxicarboniloxi)butilo, 1-(butoxicarboniloxi)butilo, 1-(isobutoxicarboniloxi)butilo, 1-(metoxicarboniloxi)pentilo, 1-(etoxicarboniloxi)pentilo, 1-(metoxicarboniloxi)hexilo o 1-(etoxicarboniloxi)hexilo; un grupo oxodioxolenilmetilo como (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, [5-(4-metilfenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, [5-(4-clorofenil)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il]metilo, (2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-etil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-propil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, (5-isopropil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo o (5-butil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, o similares; un "grupo ftalidilo" como ftalidilo, dimetilftalidilo o dimetoxiftalidilo; un "grupo arilo" como fenilo o indanilo; un "grupo alquilo", descrito aquí anteriormente; un "grupo carboxialquilo" como carboximetilo; o un "grupo residual que forma una amida de un aminoácido" tal como fenilalanina. Dicho derivado bajo investigación se administra intravenosamente a un animal de prueba tal como una rata o ratón, y después se estudian los fluidos corporales del animal de prueba. Si se detecta el compuesto original o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en los fluidos corporales del animal de prueba, se considera que el derivado investigado tiene un grupo protector que puede ser separado por un proceso biológico tal como hidrólisis *in vivo*; un grupo preferido es un grupo etilo.

Los compuestos de la presente invención están ejemplificados en el cuadro 1. En este cuadro se usan las siguientes abreviaciones: Et

representa un grupo etilo; MS representa un grupo $-CH_2SO_2$; Ph representa un grupo fenilo; Pyr representa un grupo piridilo; Pyrm representa un grupo pirimidinilo; cPn representa un grupo ciclopentilo, $-(CH_2)_3-$(5) representa un grupo cíclico de 5 miembros en donde R^6 y R^7 forman juntos un grupo trimetileno; C_3H_4NO representa un grupo 4,5-dihidrooxazol-2-ilo; C_4H_6N representa un grupo 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilo; C_3H_4NS representa un grupo 4,5-dihidrotiazol-2-ilo; C_5H_8N representa un grupo 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo; $C_8H_{10}N$ representa un grupo 3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-ilo; C_4H_6NS representa un grupo 5,6-dihidro-2H-[1,4]tiazin-3-ilo; C_5F_4N representa un grupo 2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-ilo; $H(CH_3CH_2N)C$ representa un grupo N-etilformimidoilo; $-(CH_2)_2-$ representa un grupo etileno que forman juntos R^7 en la posición 2 y R^8 en la posición 6; y $C_8H_{14}N$ representa un grupo 3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-azonin-9-ilo.

490

CUADR 1



(1)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
11	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1

491

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1
29	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
31	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1

492

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
46	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
49	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
50	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
51	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
56	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	1
57	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1

4/90

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1

494

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
87	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
89	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
96	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1

495

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_9H_{10}N$	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
114	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
116	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
120	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
136	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1

49A

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
147	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1

198

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{10}N$	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
172	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0

199

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
203	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
205	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0

500

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
214	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
230	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
234	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
261	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
263	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	0
281	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
284	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
290	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
292	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
294	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{10}N$	H	H	0
308	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
317	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_5N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{10}N$	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2

S06

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	R^8	R^7	R^8	n
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2

CUADRO 1 (C ntinuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
377	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
378	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2

508

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_6N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2

509

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5H_9N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
425	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
435	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2

811

CUADRO 1 (C ntinuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
449	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
455	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
464	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2

512

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
470	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
472	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{10}N$	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{10}N$	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	1

514

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{10}N$	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_6NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	1

515

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
535	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	1
542	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	1
543	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
551	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	1

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
557	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	1
566	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	1
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1

517

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_8N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{10}N$	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	1
590	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	1
600	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	1

618

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
601	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	1
609	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	1
613	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_9N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_9H_{10}N$	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	1

819

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
622	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	1
629	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	1
637	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1
638	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1

570

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
644	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_6NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	1

521

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3CH_2(NH)C$	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_6H_{10}N$	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	0
684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
707	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	0

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	R^6	R^7	R^8	n
710	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
725	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	0
731	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0

524

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
732	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
752	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	0

S25

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
754	H	H	HOOC-MS	H	H	C_6H_5N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{10}N$	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
774	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	0

326

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
776	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
778	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	0
783	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	0

S27

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
798	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
801	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
803	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_5$-(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_6H_{10}N$	H	H	0
812	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	0
814	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0

528

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	0
839	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{10}N$	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	0
841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	H	H	2

529

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$PhCH_2$	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H_2NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3SO_2	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	2-CH_3	H	2
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2

530

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5H_8N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
868	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	H	H	2
870	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
872	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$PhCH_2$	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H_2NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2

531

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
886	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
890	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5H_8N	H	H	2
895	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_6NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2	H	H	2
899	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	$PhCH_2$	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H_2NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3SO_2	H	H	2

392

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	2-CH_3	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
919	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5H_9N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C_4H_8NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	H	H	2
926	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
928	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$PhCH_2$	H	H	2

5930
533

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
930	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph$(CH_2)_2$	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H_2NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3SO_2	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
942	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	2-CH_3	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
948	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5H_8N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_6H_{10}N$	H	H	2

S34

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
952	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
957	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$PhCH_2$	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H_2NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3SO_2	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	3-Pyr	H	H	2
966	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	2-CH_3	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2

535

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
974	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
977	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5H_8N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_9H_{10}N$	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_5NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_3)CH$	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$CH_3(CH_2)_2CH_2$	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$PhCH_2$	H	H	2
986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$Ph(CH_2)_2$	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3OCOCH_2	H	H	2
989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H_2NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3SO_2	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2

836

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH_2	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH_2	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-$(CH_2)_2$	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	2-CH_3	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-$(CH_2)_3$-(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3CH_2(NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_6N	H	H	2
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5H_8N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{10}N$	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1013	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1017	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0

537

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1036	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	2

538

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	2
1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	1
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	0
1073	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_5F_4N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C_5F_4N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_5F_4N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_5F_4N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_5F_4N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1
1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	1

540

CUADRO 1 (C ntinuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1102	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	H(CH_3CH_2N)C	H	H	0

341

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1107	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$H(CH_3CH_2N)C$	H	H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	$-(CH_2)_2-$	-	2

842

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1151	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH_3	-$(CH_2)_2$-	-	2

5340
SA3

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^6	R^6	R^7	R^8	n
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1

340

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	1
1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	$C_8H_{14}N$	H	H	2
1189	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1190	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1191	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1192	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1193	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1194	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1195	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1196	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1197	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1198	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0

SAS

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1199	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1200	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1201	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1202	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1203	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1204	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1205	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1206	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1207	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1208	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1209	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1210	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1211	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1212	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1213	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1214	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1215	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1216	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1217	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1218	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1219	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1220	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1221	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1222	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1223	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1224	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	0
1225	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	0
1226	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	0
1227	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1228	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	0
1229	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	0
1230	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1231	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1232	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1233	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1234	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1235	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1236	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1237	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1
1238	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1239	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1240	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1241	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NO	H	H	1
1242	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NO	H	H	1
1243	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NO	H	H	1

S47

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1244	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1245	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NO	H	H	1
1246	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NO	H	H	1
1247	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1248	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1249	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1250	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1251	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1252	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1253	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1254	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1255	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1256	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1257	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1258	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1259	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1260	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1261	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1262	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1263	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1264	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1265	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1266	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1267	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1

548

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1268	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1269	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1270	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1271	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1272	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1273	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1274	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1275	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1276	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1277	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1278	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1279	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1280	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1281	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1282	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1283	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1284	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1285	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1286	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1287	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1288	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1289	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1290	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1

549

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1291	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1292	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1293	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1294	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1295	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1296	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1297	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1298	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1299	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1300	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1301	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1302	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1303	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1304	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0

550

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0

551

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	0
1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1354	H	H	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C_3H_4NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_3H_4NS	H	H	1

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_3H_4NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_3H_4NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_3H_4NS	H	H	1
1363	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1364	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1365	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1366	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1367	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1368	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1369	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1370	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1371	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1372	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1373	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1374	H	H	H_3CSO_2	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1375	H	H	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1376	H	H	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1377	H	H	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1378	H	H	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1379	H	H	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1380	H	H	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1381	H	H	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1382	H	H	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1383	H	H	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1384	H	H	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1385	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1386	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1387	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1388	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1389	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1390	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1391	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1392	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1393	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1394	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1395	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1396	H	H	$EtSO_2$	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1397	H	H	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1398	H	H	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1399	H	H	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1400	H	H	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1401	H	H	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1402	H	H	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1403	H	H	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1

554

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1404	H	H	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1405	H	H	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1406	H	H	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1407	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1408	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1409	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1410	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1411	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1412	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1413	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1414	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1415	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1416	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1417	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1418	H	F	H_3CSO_2	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1419	H	F	H_3CSO_2	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1420	H	F	H_3CSO_2	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1421	H	F	H_3CSO_2	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1422	H	F	H_3CSO_2	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1423	H	F	H_3CSO_2	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1424	H	F	H_3CSO_2	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1425	H	F	H_3CSO_2	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1426	H	F	H_3CSO_2	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1427	H	F	H_3CSO_2	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1428	H	F	H_3CSO_2	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1429	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1430	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1431	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1432	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1433	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1434	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1435	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1436	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1437	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1438	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1439	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1440	H	F	$EtSO_2$	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1441	H	F	$EtSO_2$	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1442	H	F	$EtSO_2$	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1443	H	F	$EtSO_2$	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1444	H	F	$EtSO_2$	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1445	H	F	$EtSO_2$	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1446	H	F	$EtSO_2$	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1447	H	F	$EtSO_2$	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1448	H	F	$EtSO_2$	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1449	H	F	$EtSO_2$	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1

CUADR 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1450	H	F	$EtSO_2$	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1

CUADRO 1 (Continuación)

No.	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	n
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	0
1483	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C_4H_8N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C_4H_8N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C_4H_8N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF_3	H	C_4H_8N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H_2NCO	H	C_4H_8N	H	H	1

Los compuestos preferidos de los compuestos arriba ejemplificados son los compuestos ejemplificados con los Nos. 14 (ejemplo 27), 21 (ejemplo 41), 22 (ejemplo 47), 23 (ejemplo 49), 25 (ejemplo 53), 26 (ejemplo 55), 53 (ejemplo 65), 54 (ejemplo 67), 81 (ejemplo 59), 82 (ejemplo 61), 85 (ejemplo 45), 109 (ejemplo 77), 110 (ejemplo 79), 137 (ejemplo 71), 138 (ejemplo 73), 507 (ejemplo 6), 518 (ejemplo 28), 523 (ejemplo 38), 525 (ejemplo 42), 526 (ejemplo 48), 527 (ejemplo 50), 529 (ejemplo 54), 530 (ejemplo 56), 557 (ejemplo 66), 558 (ejemplo 68), 585 (ejemplo 60), 586 (ejemplo 62), 589 (ejemplo 46), 613 (ejemplo 78), 614 (ejemplo 80), 641 (ejemplo 72), 642 (ejemplo 74), 1027 (ejemplo 89), 1029 (ejemplo 94), 1081 (ejemplo 86) y 1099 (ejemplo 87);

y los compuestos particularmente preferidos incluyen:

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 14, ejemplo 27),

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 22, ejemplo 47),

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 23, ejemplo 49),

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(compuesto ejemplificado No. 25, ejemplo 53),

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 53, ejemplo 65),

diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 109, ejemplo 77),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 507, ejemplo 6),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 518, ejemplo 28),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 523, ejemplo 38),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 525, ejemplo 42),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 526, ejemplo 48),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-

cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 527, ejemplo 50),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 529, ejemplo 54),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 557, ejemplo 66),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 585, ejemplo 60),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 589, ejemplo 46),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoil-acético (compuesto ejemplificado No. 613, ejemplo 78),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 641, ejemplo 72),

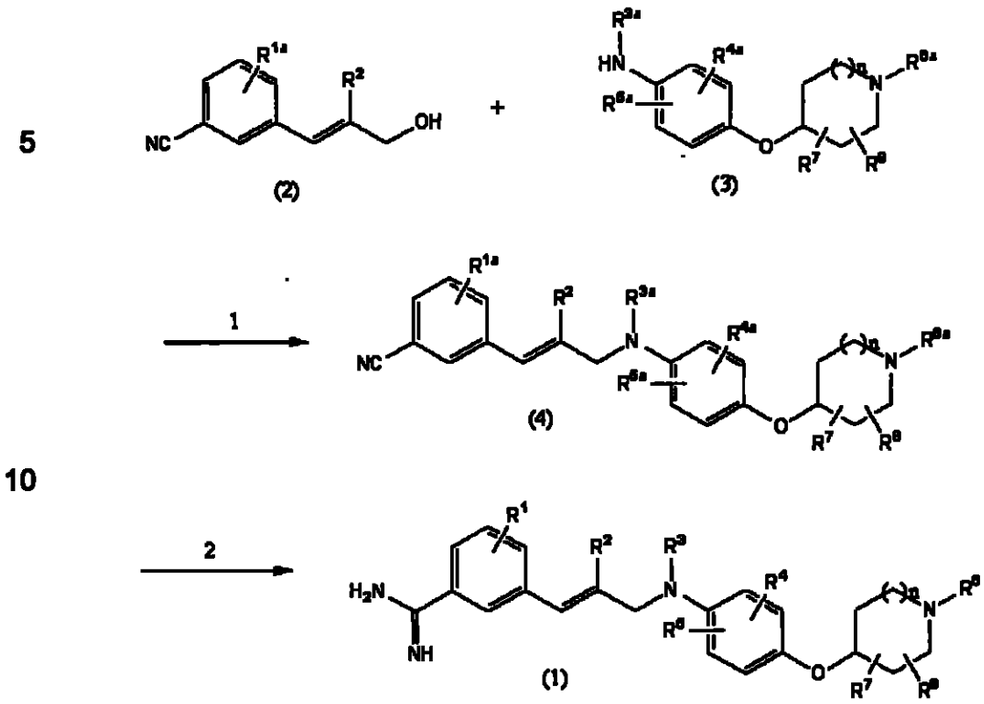
diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 1027, ejemplo 89),

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 1029, ejemplo 94), y

diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 1099, ejemplo 87).

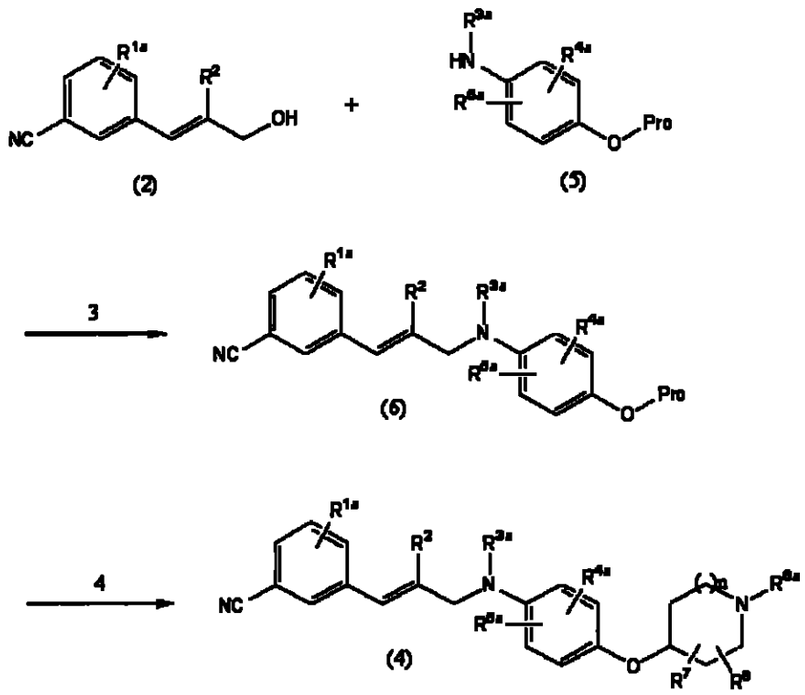
El compuesto (1) de la presente invención se puede preparar por medio de los siguientes métodos.

Método A



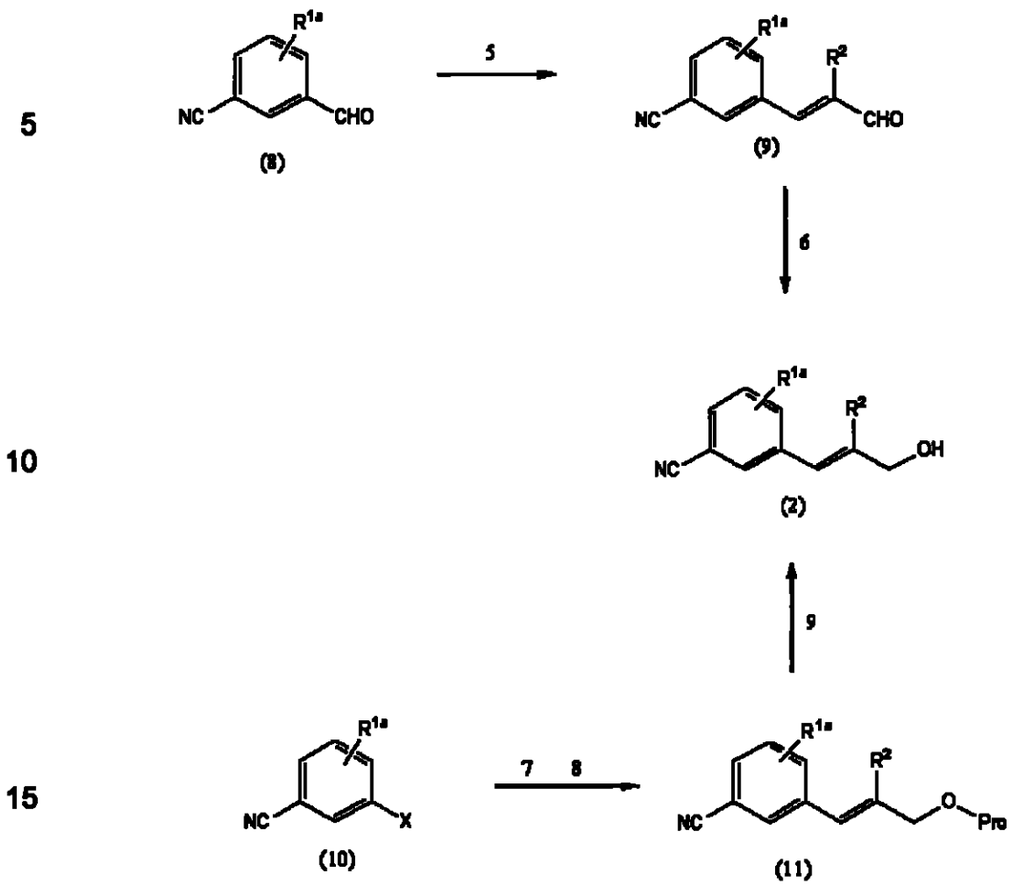
760
363

Método B

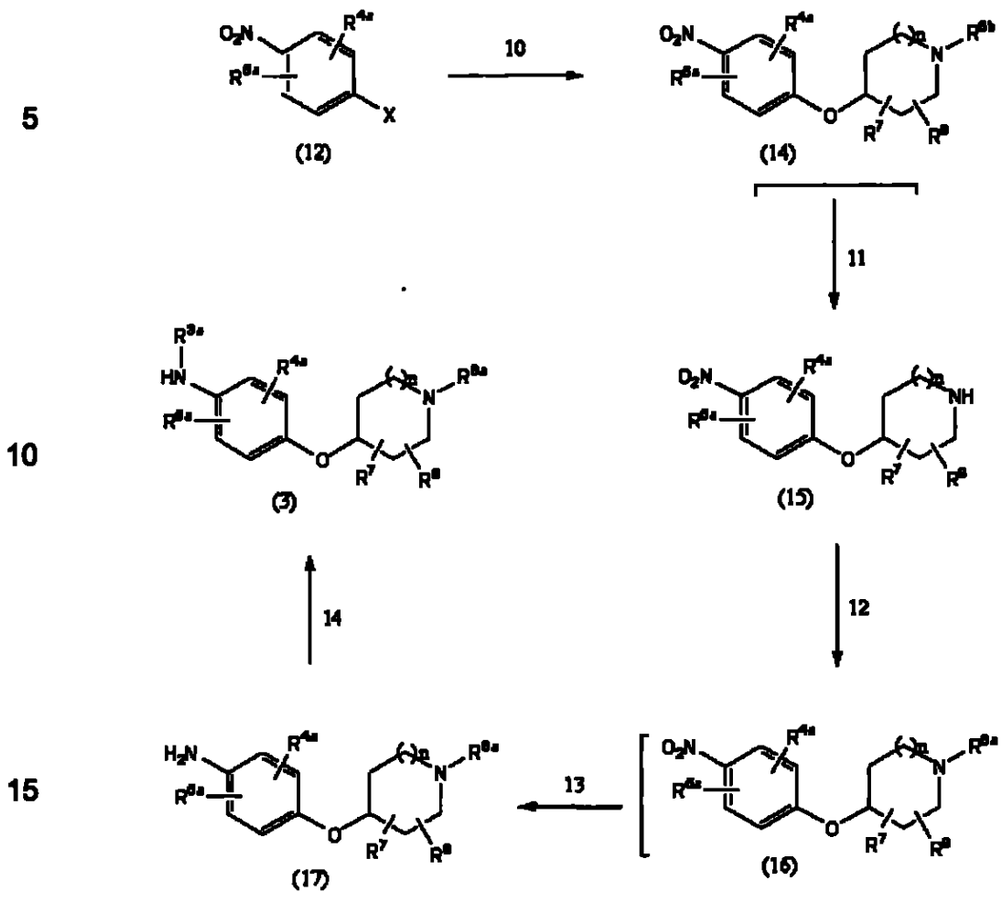


564

Método C


R1a
NC
CHO
(8)
5
R1a
R2
NC
CHO
(9)
6
R1a
R2
NC
OH
(2)
9
R1a
NC
X
(10)
7 8
R1a
R2
NC
O
Pro
(11)

Método D



En los esquemas de reacción anteriores, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 y n son como se definió aquí anteriormente. R^{1a} representa un grupo R^1 protegido o un grupo que tiene un sustituyente protegido en R^1; R^{3a} representa un grupo R^3 protegido o un grupo que tiene un sustituyente protegido en R^3; R^{4a} representa un grupo R^4 protegido o un grupo que tiene un

sustituyente protegido en R^4; R^{5a} representa un grupo R^5 protegido o un grupo que tiene un sustituyente protegido en R^5; y R^{6a} representa un grupo R^6 protegido o un grupo que tiene un sustituyente protegido en R^6. R^{6b} representa R^{6a} o un grupo protector de amino. Pro representa un grupo protector de hidroxilo. X representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

El método A es un procedimiento para la preparación de un compuesto (1) de la presente invención.

Paso 1

Este paso es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (4), dicho procedimiento se realiza mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto fórmula general (2) con un compuesto de fórmula general (3) en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo en un solvente inerte.

No hay limitación particular en el solvente empleado en el paso 1, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida por lo menos en cierto grado. Dicho solvente incluye un hidrocarburo alifático como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; o un éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico

de di(etilenglicol); preferiblemente un hidrocarburo halogenado (diclorometano) o un éter (particularmente éter dietílico o tetrahidrofurano).

El compuesto de fosfina empleado en el paso 1 incluye, por ejemplo, una trialquil(C_1-C_8)fosfina tal como trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, tributilfosfina, tripentilfosfina, trihexilfosfina o similares; una triaril(C_6-C_{10})fosfina tal como trifenilfosfina, triindenilfosfina, trinaftilfosfina o similares; o una triaril(C_6-C_{10})fosfina en donde dicho grupo arilo puede estar sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_4, tal como tolildifenilfosfina, tritolilfosfina, trimesitilfosfina, tributilfenilfosfina, tri-6-etil-2-naftilfosfina, o similares; preferiblemente una trialquil(C_1-C_8)fosfina (particularmente trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina o tributilfosfina) o una triaril(C_6-C_{10})fosfina (particularmente trifenilfosfina, triindenilfosfina o trinaftilfosfina), y muy preferiblemente tributilfosfina o trifenilfosfina.

El compuesto azo empleado en el paso 1 incluye, por ejemplo, azodicarbonildipiperidina o un azodicarboxilato de dialquilo(C_1-C_4) como azodicarboxilato de dimetilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de dipropilo o azodicarboxilato de dibutilo; preferiblemente azodicarbonil-dipiperidina, azodicarboxilato de dimetilo o azodicarboxilato de dietilo.

La temperatura de reacción del paso 1 varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en la escala entre -50°C y 100°C, y de preferencia entre –0°C y 60°C.

El tiempo de reacción del paso 1 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos, y la temperatura de reacción. Está

usualmente en la escala de 5 minutos a 24 horas, y de preferencia de 10 minutos a 6 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 1 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, si está presente material insoluble en la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra para dar un residuo. O después de la reacción, la mezcla de reacción se concentra, y entonces el residuo se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Paso 2

Este paso es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1), dicho procedimiento se lleva a cabo mediante la siguiente reacción esencial:

reacción (a): conversión de un grupo ciano a un grupo amidino,

y, si es necesario, mediante una combinación adecuada de las siguientes reacciones opcionales:

reacción (b): desprotección de un grupo amino protegido,

reacción (c): introducción de un sustituyente deseado en un

grupo amino,

reacción (d): hidrólisis de un éster, y

reacción (e): desprotección de un grupo hidroxilo protegido.

La reacción esencial (a), que es la conversión de un grupo ciano a un grupo amidino, se puede lograr mediante un procedimiento convencional conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo,

(1) mediante reacción de un material de partida con un alcohol en presencia de un ácido, en presencia o ausencia de un solvente inerte (preferiblemente en presencia de un solvente inerte), seguido de amoniólisis del producto (un compuesto de iminoéter), o

(2) mediante una reacción de un material de partida con hidroxilamina en presencia o ausencia de una base en un solvente inerte, seguido de hidrólisis del producto (un compuesto de amidoxima).

La reacción (a) (1) es una reacción de dos pasos, y la reacción del primer paso es la reacción de un grupo nitrilo con un alcohol en presencia de un ácido, para dar un compuesto de iminoéter.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el primer paso de la reacción (a) (1), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano,

clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo; un compuesto nitro tal como nitrometano; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; o una mezcla de los mismos; de preferencia, un hidrocarburo aromático (en particular, benceno) o un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), y más preferiblemente un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano).

La reacción se puede llevar a cabo también en un exceso del alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; de preferencia metanol o etanol) como un solvente y un reactivo, y la reacción se lleva a cabo usualmente en un alcohol, siempre que no exista obstáculo alguno.

El ácido usado en el primer paso de la reacción (a) (1) incluye, por ejemplo, un ácido mineral tal como cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido p-toluenosulfónico; o un ácido de Lewis, tal como trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, cloruro de hierro (III), cloruro de zinc o cloruro mercúrico (II); de preferencia, un ácido mineral o un ácido de Lewis, y más

preferiblemente cloruro de hidrógeno.

La temperatura de reacción del primer paso de la reacción (a)(1) varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en escala entre -10°C y 100°C, y más preferiblemente entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción del primer paso de la reacción (a)(1) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 48 horas, y de preferencia de 1 hora a 15 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del primer paso de la reacción (a)(1) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción). El producto de la reacción (a)(1) se puede usar en la siguiente reacción sin más aislamiento o purificación.

El segundo paso de la reacción (a)(1) es una reacción de amoniólisis del compuesto de iminoéter obtenido del primer paso, cuya reacción se lleva a cabo usualmente en presencia de ión amonio en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el segundo paso de la reacción (a)(1), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dichos solventes incluyen, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol,, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; agua; o una mezcla de un alcohol y agua. Solventes preferidos son, metanol, etanol,

agua, metanol acuoso o etanol acuoso, y solventes particularmente preferidos son metanol acuoso o etanol acuoso.

La fuente de ión amonio en el segundo paso de la reacción (a)(1) incluye, por ejemplo, solución acuosa de amonio, cloruro de amonio, carbonato de amonio, o una mezcla de los mismos, de preferencia cloruro de amonio.

El pH en el segundo paso de la reacción (a)(1) está en la escala entre neutro y básico débil. Se ajusta de preferencia entre 7 y 9 usando solución acuosa de amonio y ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción del segundo paso de la reacción (a)(1) varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción del segundo paso de la reacción (a)(1) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 48 horas, y de preferencia de 1 hora a 15 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del segundo paso de la reacción (a)(1) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el compuesto deseado, o la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares; la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato

de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La reacción (a)(2) es una reacción de dos pasos, y la reacción del primer paso es una reacción de un grupo nitrilo con una hidroxilamina en un solvente inerte, si es necesario, en presencia de una base, para dar un compuesto de amidoxima.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el primer paso de la reacción (a) (2), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un compuesto nitro tal como nitrometano; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; o agua; de preferencia un alcohol (en particular, metanol o etanol).

La fuente de hidroxilamina usada en el primer paso de la reacción (a)(2) incluye una solución acuosa o una solución orgánica de hidroxilamina, o una sal ácida de adición de hidroxilamina.

No existe limitación particular sobre la base usada en el primer paso de la reacción (a)(2), siempre que cuando se use una sal ácida de adición de hidroxilamina, pueda neutralizar dicha sal ácida de adición (cuando se usa una solución de hidroxilamina, no siempre se usa una base) e incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; o una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7undeceno (DBU), de preferencia un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio) o un alcóxido de metal alcalino (en particular, t-butóxido de potasio).

La temperatura de reacción del primer paso de la reacción (a)(2) varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 50°C y 100°C.

El tiempo de reacción del primer paso de la reacción (a)(2) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 1 hora a 24 horas, y de preferencia de 5 horas a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del primer paso de la reacción (a)(2) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción). El producto se puede usar en la siguiente reacción sin aislamiento y purificación.

El segundo paso de la reacción (a)(2) es hidrogenólisis del compuesto de amidoxima obtenido del primer paso de la reacción (a)(2).

Antes de la hidrogenólisis, el compuesto hidroxilo se modifica mediante la adición de un grupo removible, el cual es usualmente un grupo acetilo, y la reacción de acetilación se lleva a cabo usando anhídrido acético en ácido acético, si es necesario, en un solvente.

No existe limitación particular sobre el solvente para la acetilación, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter

diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un compuesto nitro tal como nitrometano; o nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo, de preferencia, un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano) o un éter (en particular, tetrahidrofurano).

La temperatura de reacción de la acetilación varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la acetilación varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 1 hora a 24 horas, y de preferencia de 5 horas a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la acetilación se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción). El producto se puede usar en la siguiente reacción sin más aislamiento o purificación.

La hidrogenólisis del compuesto de amidoxima (desacetoxilación del grupo hidroxilo acetilado) se lleva a cabo usualmente en el mismo solvente que el del primer paso de la reacción (a)(2) (acetilación). Sin embargo, si es necesario, el solvente del primer paso de la reacción (a)(2) (acetilación) se destila, el residuo se disuelve en otro solvente, y entonces se lleva a cabo hidrogenólisis (desacetoxilación).

No existe limitación particular sobre el solvente para la hidrogenólisis, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un compuesto nitro tal como nitrometano; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; un ácido carboxílico tal como ácido fórmico o ácido acético; agua; o una mezcla de los mismos, de preferencia un alcohol (en particular, metanol o etanol), ácido acético, o una mezcla de los mismos.

No existe limitación particular sobre el catalizador de la reducción catalítica, siempre que se use usualmente en reducciones catalíticas. Dicho catalizador incluye, por ejemplo, negro de paladio, paladio – carbón vegetal, hidróxido de paladio, hidróxido de paladio – carbón vegetal, níquel de Raney, rodio – óxido de aluminio, paladio – sulfato de bario, óxido de platino o negro de platino; de preferencia paladio – carbón vegetal.

La temperatura de reacción del segundo paso de la reacción (a) (2) varía, dependiendo de los materiales de partida y reactivos. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 80°C.

El tiempo de reacción del segundo paso de la reacción (a) (2) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 1 hora a 24 horas, y de preferencia de 5 horas a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del segundo paso de la reacción (a)(2) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador, seguido de concentración del filtrado para dar el compuesto deseado, o el filtrado se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares; la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La "desprotección de un grupo amino protegido" como una reacción opcional (b) del paso 2, se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento convencional conocido por los expertos en la técnica, como sigue:

Cuando el grupo protector de amino es un grupo formilo, acetilo, benzoilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 2-bromo-t-butoxicarbonilo, 2,2-dibromo-t-butoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, (1-fenil)benciloxicarbonilo, 9-antrilmetiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo o p-nitrobenciloxicarbonilo, dicho grupo protector se puede remover mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo protector, con un ácido en un solvente inerte o en un solvente acuoso. En esta reacción, el producto deseado se puede obtener como una sal ácida de adición.

El ácido usado en este procedimiento incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético; de preferencia, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético.

No existe limitación particular sobre el solvente para esta reacción de desprotección, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo; un

alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol o butanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; un ácido alifático tal como ácido fórmico o ácido acético; agua; o una mezcla de los mismos, de preferencia un hidrocarburo halogenado, un éter, un alcohol, un ácido alifático, o una mezcla de los mismos, y más preferiblemente un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un éter (en particular, tetrahidrofurano o dioxano), un ácido alifático (en particular, ácido acético), o un alcohol (en particular, metanol o etanol), agua, o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y ácido usado. Está usualmente en la escala entre -10°C y 150°C, y de preferencia entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y ácido usado. Está usualmente en la escala de 5 minutos a 48 horas, y de preferencia de 10 minutos a 15 horas.

Después de la reacción, un compuesto deseado del procedimiento (b) del paso (2) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para dar el compuesto deseado como un precipitado; si es necesario, la mezcla de reacción se neutraliza, y la mezcla neutralizada se concentra

581

hasta sequedad para dar el compuesto deseado; o se añade agua a la mezcla de reacción, si es necesario, la mezcla acuosa se neutraliza, la mezcla acuosa o neutralizada se extrae con un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo alcanoílo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, arildicarbonilo, aralquilo o aralquiloxicarbonilo, dicho grupo protector se puede remover mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo protector, con una base en un solvente inerte o un solvente acuoso.

La base usada en este paso incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; un mercaptano de metal alcalino tal como metilmercaptano de sodio o etilmercaptano de sodio, o una base orgánica tal como hidrazina, metilamina,

dimetilamina, etilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7undeceno (DBU), de preferencia un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio), un hidróxido de metal alcalino (en particular, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un alcóxido de metal alcalino (en particular, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio) o una base orgánica (en particular, hidrazina o metilamina).

No existe limitación particular sobre el solvente para esta reacción de desprotección, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol o butanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; agua, o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, de preferencia un hidrocarburo halogenado, un éter,

5780
583

un alcohol, o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, y más preferiblemente un éter (en particular, tetrahidrofurano o dioxano), un alcohol (en particular, metanol o etanol), o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente.

La temperatura de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y base usada. Está usualmente en la escala entre -10°C y 50°C, y de preferencia entre -5°C y 10°C.

El tiempo de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y base usada. Está usualmente en la escala de 5 minutos a 20 horas, y de preferencia de 10 minutos a 3 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción de desprotección se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, el precipitado en la mezcla de reacción se filtra para dar el compuesto deseado; si es necesario, después de que la mezcla de reacción se neutraliza con un ácido, la mezcla neutralizada se concentra para dar el compuesto deseado; se añade agua a la mezcla de reacción, el pH de la mezcla se ajusta para dar el compuesto deseado como un precipitado; o la mezcla acuosa ajustada al pH se extrae con un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y entonces la capa orgánica se concentra para

dar el compuesto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo t-butoxicarbonilo, dicho grupo protector se puede remover mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo protector, con un compuesto de sililo o un ácido de Lewis en un solvente inerte.

El compuesto de sililo usado en esta reacción incluye, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, yoduro de trimetilsililo o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El ácido de Lewis usado en esta reacción incluye, por ejemplo, cloruro de aluminio, o similares.

No existe limitación particular sobre el solvente para esta reacción de desprotección, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; o un nitrilo tal como acetonitrilo, de preferencia un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano o cloroformo) o un nitrilo (en particular, acetonitrilo).

La temperatura de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y solvente usado. Está usualmente en la escala entre -20°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

585

El tiempo de reacción de la reacción de desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y solvente usado. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 3 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción de desprotección se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra, al residuo se le añade agua, la mezcla acuosa se basifica, seguido de filtración, para dar el producto deseado, o la mezcla acuosa se extrae con un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo aliloxicarbonilo, el grupo protector se puede remover mediante el mismo procedimiento usado para un grupo aralquilo, o similares, por ejemplo, reducción catalítica, es decir, mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo protector, con paladio y trifenilfosfina o tetracarbonilo de níquel.

Cuando el grupo protector de amino es un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo de C_7-C_{11}, dicho grupo protector se puede remover usualmente mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo

protector, con un reactivo reductor (de preferencia, reducción catalítica en presencia de un catalizador) o con un reactivo oxidante en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente para la reducción catalítica, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano o ciclohexano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; un éster tal como acetato de etilo o acetato de propilo; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; un ácido alifático tal como ácido fórmico o ácido acético; o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente, de preferencia un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter, un éster, un alcohol, un ácido alifático, o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente, y más preferiblemente un alcohol (en particular, metanol o etanol), un ácido alifático (en particular, ácido fórmico o ácido acético), o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente.

No existe limitación particular sobre el catalizador para la reducción catalítica, siempre que se pueda usar usualmente en la reducción catalítica. Dicho catalizador incluye, por ejemplo, paladio – carbón vegetal, níquel de Raney, rodio – óxido de aluminio, o paladio – sulfato de bario; de preferencia, paladio – carbón vegetal o níquel de Raney.

No existe limitación particular sobre la presión de hidrógeno en la reducción catalítica. La presión está usualmente en la escala entre 1 y 10 presiones atmosféricas, de preferencia 1 presión atmosférica.

La temperatura de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente, agente reductor usado, y similares, y está usualmente en la escala entre 0°C y 100°C, y de preferencia entre 10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente, agente reductor usado, la temperatura de reacción, y similares, y está usualmente en la escala de 15 minutos a 24 horas; y de preferencia de 30 minutos a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reducción catalítica se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador en la mezcla de reacción, el filtrado se concentra para dar el compuesto deseado; se añade agua a la mezcla de reacción, la mezcla acuosa se basifica, y entonces la mezcla basificada se filtra, para dar el compuesto deseado como un precipitado; o la mezcla resultante se extrae con un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

No existe limitación particular sobre el solvente para esta reacción de desprotección con un agente oxidante, siempre que no tenga

efecto adverso sobre la reacción. Dicho solvente incluye, por ejemplo, una cetona tal como acetona; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono; un nitrilo tal como acetonitrilo; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, de preferencia una cetona, un hidrocarburo halogenado, un nitrilo, un éter, una amida, un sulfóxido, o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, y más preferiblemente una cetona (en particular, acetona), un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un nitrilo (en particular, acetonitrilo), una amida (en particular, triamida hexametilfosfórica), un sulfóxido (en particular, sulfóxido de dimetilo), o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente.

El agente oxidante usado en la reacción de desprotección incluye, por ejemplo, persulfato de potasio, persulfato de sodio, nitrato de amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), y de preferencia CAN o DDQ.

La temperatura de reacción de la reacción de desprotección oxidante varía, dependiendo del material de partida, solvente y reactivo oxidante usado. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción de desprotección oxidante varía, dependiendo del material de partida, solvente y reactivo oxidante usado.

Está usualmente en la escala de 15 minutos a 24 horas, y de preferencia de 30 minutos a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción de desprotección oxidante se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para remover el reactivo oxidante en la mezcla de reacción, el filtrado se concentra para dar el producto deseado; se añade agua a la mezcla de reacción, la mezcla acuosa se basifica, y entonces la mezcla basificada se filtra, para dar el compuesto deseado como un precipitado; o la mezcla resultante se extrae con un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La reacción opcional (c), es un procedimiento para "introducción de un sustituyente deseado en un grupo amino", cuyo procedimiento se lleva a cabo mediante reacción del material de partida con un reactivo de fórmula R^6-Xa (en donde Xa es un átomo de halógeno (en particular, un átomo de flúor o cloro) o un grupo alcoxi (en particular, un grupo metoxi o etoxi)) en un solvente inerte en presencia o ausencia de una base.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (c), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva

los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un compuesto nitro tal como nitrometano; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; o un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; de preferencia, un alcohol (en particular, etanol).

La base usada en la reacción (c) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; o una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de preferencia, un carbonato de metal

alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio) o una base orgánica (en particular, trietilamina).

La temperatura de reacción de la reacción (c) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción (c) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 1 hora a 48 horas, y de preferencia de 5 horas a 15 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (c) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el compuesto deseado, o la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La reacción opcional (d) es un procedimiento para "hidrólisis de un éster", cuyo procedimiento se lleva a cabo mediante hidrólisis del material de partida con un ácido o base en presencia o ausencia de un solvente de acuerdo a un procedimiento convencional conocido por los expertos en la

técnica, de preferencia mediante hidrólisis de dicho compuesto con un ácido.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (d), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; o una mezcla de agua y el alcohol indicado anteriormente; de preferencia metanol acuoso o etanol acuoso.

El ácido usado en la reacción (d) incluye, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; un ácido sulfónico tal como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; o un ácido carboxílico tal como ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, o similares; de preferencia, un ácido mineral (en particular, ácido clorhídrico).

La base usada en la reacción (d) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; de preferencia, hidróxido de sodio.

La temperatura de reacción de la reacción (d) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares.

590
593

Cuando se usa un ácido, está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 50°C y 100°C. Cuando se usa una base, está usualmente en la escala entre -10°C y 50°C, y de preferencia entre -5°C y 10°C.

El tiempo de reacción de la reacción (d) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Cuando se usa un ácido, está usualmente en la escala de 30 minutos a 48 horas, y de preferencia de 3 horas a 10 horas. Cuando se usa una base, está usualmente en la escala de 5 minutos a 10 horas, y de preferencia de 10 minutos a 3 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (d) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el compuesto deseado; o la mezcla de reacción se acidifica usando un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico), y la mezcla acidificada se filtra para dar el producto deseado como un precipitado; o la mezcla acidificada se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Además, se puede hacer pasar dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción acuosa, o se añade carbonato de sodio o carbonato de potasio a la mezcla de reacción acuosa, para dar una sal de carbonato del compuesto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se

puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La reacción opcional (e), es un procedimiento para "desprotección de un grupo hidroxilo protegido", cuyo procedimiento se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento descrito por T. W. Greene y P. G. M. Wuts, en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a. edición, John Wiley & Sons, Inc.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo formilo, acetilo, benzoilo, tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrotiofuran-2-ilo, metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo, t-butoximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 1-etoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 2-bromo-t-butoxicarbonilo, 2,2-dibromo-t-butoxicarbonilo, viniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, (1-fenil)benciloxicarbonilo, 9-antrilmetiloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo o p-nitrobenciloxicarbonilo, dicho grupo protector se puede remover tratando un compuesto que tenga dicho grupo protector, con un ácido en un solvente inerte o un solvente acuoso.

El ácido usado en la reacción (e) es, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico o ácido trifluoroacético, de preferencia ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido

595

bromhídrico o ácido trifluoroacético.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (e), siempre que no tenga efectos adversos sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un éster tal como acetato de metilo o acetato de etilo; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol o butanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; un ácido alifático tal como ácido fórmico o ácido acético, agua, o una mezcla de agua y un solvente orgánico indicado anteriormente, de preferencia un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un alcohol, un ácido alifático, o una mezcla de agua y un solvente orgánico indicado anteriormente, y más preferiblemente un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un éter (en particular, tetrahidrofurano o dioxano), un éster (en particular, acetato de etilo), un ácido alifático (en particular, ácido acético), agua, o una mezcla de agua y un solvente orgánico indicado anteriormente.

La temperatura de la reacción (e) varía, dependiendo de los

materiales de partida, solventes y ácido usado. Está usualmente en la escala entre -10°C y 150°C, de preferencia entre 0°C y 60°C.

El tiempo de reacción de la reacción (e) varía, dependiendo del material de partida, solvente y ácido usado. Está usualmente en la escala de 5 minutos a 20 horas, de preferencia de 10 minutos a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (e) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción, si es necesario se neutraliza y se concentra para dar el compuesto deseado; o la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es un alcanoílo, alcanoílo carboxilado, haloalcanoílo, alcoxialcanoílo, alcanoílo insaturado, arilcarbonilo, haloarilcarbonilo, arilcarbonilo alquilado, arilcarbonilo carboxilado, arilcarbonilo nitrado, arilcarbonilo alcoxicarbonilado o un arilcarbonilo arilado, dicho grupo protector se puede remover mediante tratamiento de un compuesto que tiene dicho grupo protector, con una base en un solvente inerte o un solvente acuoso.

La base usada en la reacción (e) incluye, por ejemplo, un

carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; un mercaptano de metal alcalino tal como metilmercaptano de sodio o etilmercaptano de sodio, o una base orgánica tal como hidrazina, metilamina, dimetilamina, etilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de preferencia un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio), un hidróxido de metal alcalino (en particular, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un alcóxido de metal alcalino (en particular, metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butóxido de potasio), o una base orgánica (en particular, hidrazina o metilamina).

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (e), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva el material de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como

benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol o butanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente, de preferencia un hidrocarburo halogenado, un éter, un alcohol, o una mezcla de agua y un solvente indicado anteriormente, y más preferiblemente un éter (en particular, tetrahidrofurano o dioxano), un alcohol (en particular, metanol o etanol), o una mezcla de agua y el solvente indicado anteriormente.

La temperatura de reacción de la reacción (e) varía, dependiendo de los materiales de partida, solventes y base usada. Está usualmente en la escala entre -10°C y 150°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción (e) varía, dependiendo del material de partida, solvente y base usada. Está usualmente en la escala de 50 minutos a 20 horas, y de preferencia de 10 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (e) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el

599

compuesto deseado; entonces la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo aralquilo o aralquiloxicarbonilo, dicho grupo se puede remover de preferencia mediante tratamiento del compuesto que tiene dicho grupo protector, con un reactivo reductor (de preferencia, reducción catalítica en presencia de un catalizador) o un reactivo oxidante en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente para la reacción de desprotección reductiva catalítica, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano o ciclohexano; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; un éster tal como acetato de etilo o acetato de propilo; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; un ácido alifático tal como ácido fórmico o ácido acético; o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, de preferencia un hidrocarburo alifático, un hidrocarburo aromático, un éter, un éster, un alcohol, un ácido alifático, o una mezcla de agua y un solvente orgánico indicado anteriormente, y más preferiblemente un

600

alcohol (en particular, metanol o etanol), un ácido alifático (en particular, ácido fórmico o ácido acético), o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente.

No existe limitación particular sobre el catalizador para la reducción catalítica, siempre que se pueda usar usualmente en la reducción catalítica. Dicho catalizador incluye, por ejemplo, paladio – carbón vegetal, níquel de Raney, rodio – óxido de aluminio, o paladio – sulfato de bario, y de preferencia, paladio – carbón vegetal o níquel de Raney.

No existe limitación particular sobre la presión de hidrógeno en la reducción catalítica. La presión está usualmente en la escala entre 1 y 10 presiones atmosféricas, de preferencia 1 presión atmosférica.

La temperatura de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, solventes, agente reductor usado, y similares. Está usualmente en la escala entre 0°C y 100°C, y de preferencia entre 10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, solventes, agente reductor usado, la temperatura de reacción, y similares. Está usualmente en la escala de 15 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 3 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción catalítica se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para remover el catalizador en la mezcla de reacción, el filtrado se concentra, el residuo se

separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

No existe limitación particular sobre el solvente para esta reacción de desprotección con un agente oxidante, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción. Dicho solvente incluye, por ejemplo, una cetona tal como acetona; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono; un nitrilo tal como acetonitrilo; un éter tal como éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o triamida hexametilfosfórica; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo; o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, de preferencia una cetona, un hidrocarburo halogenado, un nitrilo, un éter, una amida, un sulfóxido, o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente, y más preferiblemente una cetona (en particular, acetona), un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un nitrilo (en particular, acetonitrilo), una amida (en particular, triamida hexametilfosfórica), un sulfóxido (en particular, sulfóxido de dimetilo), o una mezcla de agua y el solvente orgánico indicado anteriormente.

El agente oxidante usado en la reacción de desprotección incluye, por ejemplo, persulfato de potasio, persulfato de sodio, nitrato de

amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ), y de preferencia CAN o DDQ.

La temperatura de reacción de la reacción de desprotección oxidante varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y reactivo oxidante usado, y similares. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción de desprotección oxidante varía, dependiendo de los materiales de partida, solvente y reactivo oxidante usado, y similares. Está usualmente en la escala de 15 minutos a 24 horas, y de preferencia de 30 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción de desprotección oxidante se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra para remover el reactivo oxidante en la mezcla de reacción, el filtrado se concentra, el residuo se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Cuando el grupo protector de hidroxilo es un grupo sililo, dicho grupo protector se puede remover usualmente mediante una reacción de un compuesto que tiene dicho grupo protector, con un compuesto que forma un

ión fluoruro, en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la desprotección de un grupo sililo, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva el material de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol), de preferencia un éter (en particular, tetrahidrofurano).

El compuesto, que forma un anión fluoruro y se usa en la reacción de desprotección incluye, por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, ácido fluorhídrico, ácido fluorhídrico – piridina o fluoruro de potasio, y de preferencia fluoruro de tetrabutilamonio.

La temperatura de reacción de la desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -50°C y 100°C, y de preferencia entre -10°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la desprotección varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 5 minutos a 12 horas, y de preferencia de 10 minutos a 1 hora.

604

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción de desprotección de un grupo sililo se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares, la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

El método B es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (4).

Paso 3

El paso 3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (6), que se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (2) y un compuesto de fórmula general (5), en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo en un solvente inerte.

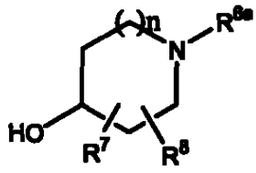
El paso 3 se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en el paso 1.

Paso 4

El paso 4 es un procedimiento para la preparación de un

605

compuesto de fórmula general (4), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante desprotección de un grupo hidroxilo protegido [reacción (a)], y mediante acoplamiento de una reacción entre el producto de la reacción (a) y un compuesto de fórmula general (7) [en donde R^{6a}, R^7, R^8 y n son como se definieron anteriormente, reacción (b)].



(7)

La reacción (a) se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en la reacción (e) del paso 2, y la reacción (b) se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en el paso 1.

El método C es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (2).

Paso 5

El paso 5 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (9), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula general (8) con un compuesto de fórmula $(Ph)_3PCR^2CHO$ (en donde Ph representa un grupo fenilo, y R^2 es como se definió anteriormente) en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el paso

606

5, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); o un nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo, y de preferencia, un hidrocarburo aromático (en particular, benceno o tolueno).

La temperatura de reacción del paso 5 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 30°C y 100°C.

El tiempo de reacción del paso 5 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 5 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

(657

Paso 6

El paso 6 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (2), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante reducción de un compuesto de fórmula (9) con un agente reductor en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el paso 6, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; o una mezcla de los mismos.

Cuando el reactivo reductor es un compuesto de hidruro de aluminio o diborano, el solvente usado en el paso 6 incluye un hidrocarburo alifático (en particular, hexano o ciclohexano), un hidrocarburo aromático (en particular, benceno, tolueno o xileno) o un éter (en particular, éter dietílico, tetrahidrofurano o dioxano). Cuando el agente reductor es borohidruro de sodio, el solvente usado en el paso 6 es un alcohol (en particular, metanol o etanol), o una mezcla de un alcohol y un hidrocarburo halogenado (en

608

particular, una mezcla de etanol y diclorometano).

El reactivo reductor usado en el paso 6 incluye un compuesto de hidruro de aluminio, tal como hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, o similares; borohidruro de sodio o diborano, y de preferencia borohidruro de sodio. Además, cuando se usa borohidruro de sodio como agente reductor, se puede usar cloruro de cerio como catalizador.

La temperatura de reacción del paso 6 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre –78°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción del paso 6 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 12 horas, y de preferencia de 30 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 6 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra, el residuo se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo, o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

609

Pasos 7 y 8

Los pasos 7 y 8 son un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (11), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante reacción del compuesto de fórmula $HCCCH_2O$-Pro (en donde Pro es como se definió anteriormente) con catecolborano en presencia o ausencia de un solvente inerte (de preferencia, en ausencia de un solvente inerte (paso 7)), y mediante reacción del compuesto obtenido del paso 7 con un compuesto de fórmula general (10), en presencia de una base y un catalizador de paladio en un solvente inerte (paso 8).

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el paso 7, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); y de preferencia un hidrocarburo alifático (en particular, hexano o éter de petróleo) o un hidrocarburo aromático (en particular, tolueno).

La temperatura de reacción del paso 7 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 30°C y 80°C.

610

El tiempo de reacción del paso 7 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 7 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el producto deseado. Además, el producto crudo del paso 7 se puede usar en el paso 8 sin purificación.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el paso 8, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; o una mezcla de los mismos; y de preferencia un hidrocarburo aromático (en particular, tolueno).

El catalizador de paladio usado en el paso 8 incluye, por ejemplo, un complejo de fosfina paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, complejo de cloruro de bis(trifenilfosfina)

paladio, complejo de cloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio, y similares; o complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio en cloroformo, bis(dibencilidenoacetona)-paladio, acetato de paladio, o dímero de cloruro de π-alilpaladio; de preferencia tetrakis(trifenilfosfina)paladio, complejo de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio o complejo de cloruro de bis(difenilfosfinoferroceno)paladio, y más preferiblemente tetrakis-(trifenilfosfina)paladio.

La base usada en el paso 8 incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; o una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), y de preferencia un alcóxido de metal alcalino (en particular, etóxido de sodio).

La temperatura de reacción del paso 8 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos, y similares. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 50°C y 120°C.

El tiempo de reacción del paso 8 varía, dependiendo de los

612

materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura de reacción. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 8 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

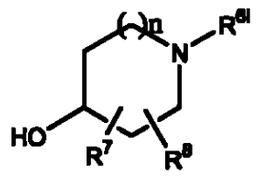
Paso 9

El paso 9 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (2), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante desprotección de un grupo hidroxilo protegido en el compuesto de fórmula (11). El paso 9 se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en la reacción (e) del paso 2.

Paso 10

El paso 10 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (14).

Cuando X en la fórmula general (12) representa un grupo saliente, el paso 10 se puede llevar a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (12) con un compuesto de fórmula general (13) (en donde R^{6b}, R^7, R^8 y n son como se definieron anteriormente), en presencia de una base en un solvente inerte [reacción (a)], o



(13)

cuando X en la fórmula general (12) representa un grupo hidroxilo, el paso 10 se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento deshidratante de un compuesto de fórmula (12) con un compuesto de fórmula general (13), en presencia de un compuesto de fosfina y un compuesto azo en un solvente inerte [reacción (b)]. Además, la reacción (b) se puede llevar a cabo mediante el mismo procedimiento descrito en el paso 1.

Reacción (a):

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (a), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano,

ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un compuesto nitro tal como nitrometano; un nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; y de preferencia una amida (en particular, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida).

La base usada en la reacción (a) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; o una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU); un compuesto de alquil

litio tal como metil litio, etil litio o butil-litio; un compuesto de amida litio tal como diisopropilamida de litio o diciclohexilamida de litio; y de preferencia un hidruro de metal alcalino (en particular, hidruro de litio o hidruro de sodio), un alcóxido de metal alcalino (en particular, metóxido de sodio) o un compuesto de alquil litio (en particular, butil-litio).

La temperatura de reacción de la reacción (a) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre -5°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reacción (a) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 5 minutos a 24 horas, y de preferencia de 10 minutos a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (a) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

613
616

Paso 11

El paso 11 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (15), cuyo procedimiento se lleva a cabo cuando R^{6b} en un compuesto de fórmula general (17) es diferente de R^{6a}. La desprotección del grupo amino protegido se puede llevar a cabo mediante un procedimiento similar al descrito en la reacción (b) del paso 2. Además, cuando R^{6b} y R^{6a} en un compuesto de fórmula general (17) son grupos iguales, el paso 11 se puede omitir.

Paso 12

El paso 12 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (16), cuyo procedimiento se puede llevar a cabo mediante las reacciones (1), (2) o (3) siguientes:

Reacción (1): reacción del compuesto de fórmula general (15) con un reactivo de fórmula R^6-Xa [en donde Xa es un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro o un átomo de bromo) o un grupo alcoxi (en particular, un grupo metoxi o un grupo etoxi)) en presencia de una base en un solvente inerte.

Reacción (2): reacción de un compuesto de fórmula general (15) con un reactivo de fórmula R^6-Xa (en donde Xa es un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro o un átomo de bromo) o un grupo trifluorometanosulfoniloxi) en presencia de un catalizador de paladio, compuesto de fosfina y una base en un solvente inerte.

Reacción (3): reacción de un compuesto de fórmula general (15) con una cetona acíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o una cetona cíclica que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, en presencia de ácido acético y cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente inerte.

Además, cuando el paso 11 se omite, se puede omitir también el paso 12.

La reacción (1) se puede llevar a cabo mediante un procedimiento similar al descrito en la reacción (c) del paso 2.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (2), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; o una mezcla de los mismos; y de preferencia un hidrocarburo aromático (en particular, tolueno).

El catalizador de paladio usado en la reacción (2) incluye, por ejemplo, un complejo de fosfina paladio, tal como

618

tetrakis(trifenilfosfina)paladio, complejo de cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio, complejo de cloruro de bis(difenilfosfinoferroceno) paladio, acetato de bis (trifenilfosfina) paladio, y similares; o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, acetato de paladio, o dímero de cloruro de π-alilpaladio; y de preferencia acetato de paladio o tris(dibencilidenoacetona)paladio.

El compuesto de fosfina usado en la reacción (2) incluye, por ejemplo, una trialquilfosfina de C_1-C_8, tal como trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, tributilfosfina, tri-t-butilfosfina, tripentilfosfina, trihexilfosfina, y similares; una triarilfosfina de C_6-C_{10}, tal como trifenilfosfina, triindenilfosfina, trinaftilfosfina, y similares; o una triarilfosfina de C_6-C_{10}, en donde dicho grupo arilo puede ser sustituido opcionalmente con un grupo alquilo de C_1-C_4, tal como tolildifenilfosfina, tritolilfosfina, trimesitilfosfina, tributilfenilfosfina, tri-6-etil-2-naftilfosfina, y similares; 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y similares; y de preferencia tri-t-butilfosfina, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo, o 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo.

La base usada en la reacción (2) incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; o una

619

base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de preferencia un alcóxido de metal alcalino (en particular, t-butóxido de sodio).

La temperatura de reacción de la reacción (2) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre 0°C y 150°C, y de preferencia entre 50°C y 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción (2) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 30 minutos a 24 horas, y de preferencia de 1 a 5 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (2) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

La cetona acíclica que tiene de 1 a 6 átomos de carbono usada en la reacción (3), incluye formaldehído, acetaldehído, propan-1-ona, propan-2-ona (acetona), butan-2-ona, pentan-2-ona, hexan-2-ona, y similares, y es de preferencia acetona. La cetona cíclica que tiene de 3 a 8 átomos de carbono

usada en la reacción (3), incluye ciclopropanona, ciclobutanona, ciclopentanona, ciclohexanona, cicloheptanona y ciclooctanona, y es de preferencia ciclopentanona.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reacción (3), siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, toluenó o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; o una mezcla de los mismos, y de preferencia un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un alcohol (en particular, metanol o etanol), o una mezcla de los mismos (en particular, una mezcla de diclorometano y metanol).

La temperatura de reacción de la reacción (3) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 150°C, y de preferencia entre 0°C y 100°C.

El tiempo de reacción de la reacción (3) varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 24 horas y de preferencia de 1 hora a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reacción (3) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Además, cuando el paso 11 se omite, se puede omitir también el paso 12.

Paso 13

El paso 13 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (17), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante reducción de un compuesto de fórmula (14) o (16), como sigue:

Reacción (1): la reacción de reducción se lleva a cabo usando reducción catalítica bajo una atmósfera de hidrógeno de 1 a 5 presiones atmosféricas (de preferencia, 1 presión atmosférica) en un solvente inerte; o

622

Reacción (2): la reacción de reducción se lleva a cabo de acuerdo a un procedimiento convencional para reducir un grupo nitro hasta un grupo amino, cuyo procedimiento es conocido por los expertos en la técnica, tal como agitando el compuesto en presencia de un metal en polvo en ácido acético.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en la reducción catalítica, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano, heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol o isobutanol; o una mezcla de los mismos, y de preferencia un alcohol (en particular, metanol), o una mezcla de un éter y un alcohol (en particular, una mezcla de tetrahidrofurano y metanol o etanol).

No existe limitación particular sobre el catalizador de la reducción catalítica, siempre que se use usualmente en la reducción catalítica. Dicho catalizador incluye, por ejemplo, negro de paladio, paladio – carbón vegetal, hidróxido de paladio, hidróxido de paladio – carbón vegetal, níquel de Raney, rodio – óxido de aluminio, paladio – sulfato de bario, óxido de platino o negro

de platino; de preferencia, paladio – carbón vegetal.

La temperatura de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reducción catalítica varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 6 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reducción se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía.

El solvente usado en la reducción que usa un metal en polvo, incluye ácido acético, ácido clorhídrico acuoso, agua, un alcohol, o una mezcla de agua y un solvente orgánico, y de preferencia ácido acético.

El metal en polvo usado en la reducción incluye, por ejemplo, zinc en polvo, estaño en polvo o hierro en polvo, y de preferencia zinc en polvo o estaño en polvo.

La temperatura de reacción de la reducción varía, dependiendo

624

de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción de la reducción varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 10 horas, y de preferencia de 30 minutos a 3 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado de la reducción catalítica se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional tal como recristalización, reprecipitación o cromatografía.

Paso 14

El paso 14 es un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (3), dicho procedimiento se puede llevar a cabo mediante la reacción de un compuesto de fórmula (17) con un compuesto de fórmula general R^{3a}-Xa (en donde R^{3a} es como se definió anteriormente, y Xa representa un grupo saliente), en presencia o ausencia de una base (de preferencia, en presencia de una base) en un solvente inerte.

No existe limitación particular sobre el solvente usado en el paso 14, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción y disuelva los materiales de partida, por lo menos hasta cierto grado. Dicho solvente incluye, por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano, ciclohexano,

625

heptano, ligroína o éter de petróleo; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de di(etilenglicol); una cetona tal como acetona o metil etil cetona; un compuesto nitro tal como nitrometano; un compuesto de nitrilo tal como acetonitrilo o isobutironitrilo; una amida tal como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidinona; o un sulfóxido tal como sulfóxido de dimetilo o sulfolano; y de preferencia un hidrocarburo halogenado (en particular, diclorometano), un éter (en particular, éter dietílico o tetrahidrofurano) o una amida (en particular, N,N-dimetilformamida).

La base usada en el paso 14 incluye, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de litio; un carbonato ácido de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio o carbonato ácido de litio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio o metóxido de litio; o una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, etilamina, trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-

626

diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), de preferencia un carbonato de metal alcalino (en particular, carbonato de sodio o carbonato de potasio), un carbonato ácido de metal alcalino (en particular, carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio), o un hidruro de metal alcalino (en particular, hidruro de litio o hidruro de sodio).

La temperatura de reacción del paso 14 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y similares. Está usualmente en la escala entre -10°C y 100°C, y de preferencia entre 0°C y 50°C.

El tiempo de reacción del paso 14 varía, dependiendo de los materiales de partida, reactivos usados, y la temperatura. Está usualmente en la escala de 10 minutos a 24 horas, y de preferencia de 1 hora a 12 horas.

Después de la reacción, el compuesto deseado del paso 14 se puede aislar de la mezcla de reacción mediante un procedimiento convencional. Por ejemplo, la mezcla de reacción se separa entre agua y un solvente inmiscible con agua, tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, o similares, y se concentra para dar el producto deseado. Si es necesario, el producto obtenido de esta manera se puede purificar adicionalmente mediante una técnica convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía, o similares.

Los materiales de partida de las fórmulas (5), (7), (8) y (12) son compuestos conocidos, o se pueden preparar fácilmente de acuerdo a

627

procedimientos conocidos por los expertos en la técnica [véase, por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 277 (1998), *Tetrahedron letters*, 37, 6439 (1996), y otros].

MODALIDADES PREFERIDAS DE LA INVENCION

La presente invención se ejemplificará además mediante ejemplos y ejemplos de formulación; sin embargo, el alcance de la presente invención no es limitado por estos ejemplos.

Además, se determinaron los espectros de RMN usando tetrametilsilano como estándar interno. Los valores de δ se representan como unidad de ppm, y las constantes de acoplamiento se representan como unidades de Hz, las cuales se aproximan mediante unidades de 0.5 Hz. Los patrones de acoplamiento se abrevian como sigue:

d: doblete,

dd: doble doblete,

ddd: doble doblete doble,

dt: doble triplete,

t: triplete,

q: cuadriplete,

m: banda múltiple,

s: singulete,

bs: señal observada tipo singulete amplia o aplastada.

625.68

EJEMPLO 1

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 1)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (938 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 7, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml), bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml), se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 189 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitación, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 22%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (841 mg, rendimiento: 77%) como un sólido amorfo incoloro.

629

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.08 (2H, m), 2.14-2.26 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 y 4.87 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, t, J=9.0), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675, 1352, 1156.

EJEMPLO 2

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 505)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (435 mg) obtenido en el ejemplo 1 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 13%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (243 mg, rendimiento: 59%) como un sólido amorfo

incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.94 y 2.03 (2H total, cada m), 2.19 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.61 y 4.87 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1348, 1155.

EJEMPLO 3

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 2)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1240 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 13, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 243 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.41 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de

631

reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 22%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (807 mg, rendimiento: 56 %), como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.92-2.08 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.36 y 3.50 (2H total, cada m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 y 4.90 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1155.

EJEMPLO 4

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificad No. 506)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (400 mg) obtenido en el ejemplo 3 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla

resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (324 mg, rendimiento: 85%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24 (3H, t, J=7.5), 1.98 (2H, m), 2.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.00-3.50 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.62 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1676, 1348, 1154.

EJEMPLO 5

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 3)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1171 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 17,

en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 224 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.42 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (904 mg, rendimiento: 67%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.22-3.52 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 y 4.95 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

634

EJEMPLO 6

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 507)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (615 mg) obtenido en el ejemplo 5 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 17%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (433 mg, rendimiento: 74%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.5), 1.97 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.90-3.40 (5H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.46 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1677, 1344, 1151.

635

EJEMPLO 7

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 4)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1177 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 21, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 219 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.41 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 27%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (742 mg, rendimiento: 55%) como un sólido amorfo incoloro.

636

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.32 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.90-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.95-3.10 (4H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 y 4.88 (1H total, cada m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

EJEMPLO 8

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 508)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (600 mg) obtenido en el ejemplo 7 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (450 mg, rendimiento: 78%) como un sólido amorfo

637

incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.31 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.87 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 4.03 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.45 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.64 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1347, 1153.

EJEMPLO 9

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 5)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1531 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 25, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 233 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28%

(0.40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (931 mg, rendimiento: 53%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.05 (2H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.24-3.44 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.31 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.59 y 4.88 (1H total, cada m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1155.

EJEMPLO 10

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoiiacético (compuesto ejemplificado No. 509)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-

N-[4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (731 mg) obtenido en el ejemplo 9 en ácido clorhídrico a 3N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (547 mg, rendimiento: 87%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.90-2.08 (2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 4.20-4.38 (2H, m), 4.25 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.61 y 4.83 (1H total, cada m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40-7.50 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1349, 1154.

EJEMPLO 11

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 6)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1013 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 29, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 174 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.33 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (788 mg, rendimiento: 68%) como un sólido amorfo incoloro.

(A1

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.12 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.02-3.18 (4H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 3.49 y 3.62 (2H total, cada m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 y 4.91 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.38 (6H, m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

EJEMPLO 12

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificad No. 510)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (588 mg) obtenido en el ejemplo 11 en ácido clorhídrico a 3N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.00 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (405 mg, rendimiento: 72%) como un sólido amorfo

642

incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.02 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22-7.39 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1349, 1154.

EJEMPLO 13

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 7)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1440 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 33, en una mezcla de diclorometano (18 ml) y etanol (18 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (30 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 233 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.49 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó

640
63

entonces al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 60%/agua) para obtener un sólido amorfo (924 mg). Después, a una solución de este sólido (254 mg) en etanol (6 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano (0.31 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (278 mg, rendimiento: 61%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.93-2.14 (2H, m), 2.16-2.37 (2H, m), 3.17-3.94 (4H; m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.21 (1H, m), 7.28-7.64 (4H, m), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

EJEMPLO 14

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 511)

Se disolvió N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (676 mg) obtenido en el ejemplo 13 en una mezcla de ácido clorhídrico a 3N (9 ml) y dioxano (3 ml), y

644

la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 6 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 40%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (10 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (385 mg, rendimiento: 53%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.88-2.08 (2H, m), 2.10-2.32 (2H, m), 3.04-3.91 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.11 (1H, m), 7.26-7.49 (4H, m), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1349, 1155.

EJEMPLO 15

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 8)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1700 mg) obtenida en el ejemplo de

referencia 37, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 227 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.42 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 35%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (950 mg, rendimiento: 48%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.84-2.32 (4H, m), 2.90-3.68 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.30 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.63 y 4.84 (1H total, cada m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1742, 1675, 1353, 1156.

646

EJEMPLO 16

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-carboximetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 512)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (810 mg) obtenido en el ejemplo 15 en ácido clorhídrico a 3N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 15 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (581 mg, rendimiento: 76%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.91-2.07 (2H, m), 2.14-2.28 (2H, m), 3.00-3.90 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 y 4.84 (1H total, cada m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.72 (2H, m), 7.91 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1676, 1348, 1155.

(67

EJEMPLO 17

Clorhidrato de N-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 9)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (733 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 39, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 175 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.22 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 35%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (488 mg, rendimiento: 64%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.55

648

(1H, m), 1.65 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.93 (1H, m), 2.01 (3H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 3.56-3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.75 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.29 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1677, 1354, 1157.

EJEMPLO 18

Clorhidrato de ácido N-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 513)

Se disolvió clorhidrato de N-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (352 mg) obtenido en el ejemplo 17 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (0.50 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (109 mg, rendimiento: 32%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.54 (1H, m), 1.65 (1H, m),

649

1.83 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.00 (3H, s), 3.30-3.70 (4H, m), 3.83 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.71 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.53 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52 (1H, t, J=8.0), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=2.5), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1682, 1345, 1152.

EJEMPLO 19

Clorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 10)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1015 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 43, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 194 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.36 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El

residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (737 mg, rendimiento: 66%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.58 (2H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1352, 1156.

EJEMPLO 20

Clorhidrato de ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 514)

Se disolvió clorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (600 mg) obtenido en el ejemplo 19 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se suspendió en agua que contenía dioxano (una gota), y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (466 mg, rendimiento: 81%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.48-1.58 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.67 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1348, 1155.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 11)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (835 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 47, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo

652

enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 150 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.19 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 40%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (685 mg, rendimiento: 75%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.22 (2H, m), 3.24-3.40 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.70 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.85 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1677, 1346, 1156.

650
653

EJEMPLO 22

Clorhidrato de ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 515)

Se disolvió clorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (502 mg) obtenido en el ejemplo 21, en una mezcla de ácido clorhídrico a 3N (20 ml) y dioxano (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25 ~ 50%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad, para dar el compuesto del título (346 mg, rendimiento: 72%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.20 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.44 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.63 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1679, 1344, 1155.

65A

EJEMPLO 23

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 12)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1095 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 51, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 197 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.37 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 50%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (533 mg, rendimiento: 42%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.84 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 3.68-3.79 (2H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=9.0), 7.32-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=4.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1353, 1155.

EJEMPLO 24

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 516)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (533 mg) obtenido en el ejemplo 23 en ácido clorhídrico a 3N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30 ~ 50%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el

compuesto del título (427 mg, rendimiento: 84%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.71-1.82 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.63-3.75 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.89 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.30-7.40 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 7.93 (1H, m), 8.02 (1H, J=6.0).

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1349, 1155.

EJEMPLO 25

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 13)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (490 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 55, en una mezcla de diclorometano (15 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (9 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 79 mg en 3 ml

de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.17 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó entonces al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 40%/agua) para obtener un sólido amorfo (306 mg). Después, a una solución de este sólido (44 mg) en etanol (4 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano (0.05 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (47 mg, rendimiento: 58%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.69-1.82 (2H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.43 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, dd, J=9.0, 5.0), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.15 (1H, d, J=5.0), 8.48 (1H, d, J=2.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675, 1352, 1155.

658

EJEMPLO 26

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 517)

Se disolvió N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (247 mg) obtenido en el ejemplo 25 en ácido clorhídrico a 3N (12 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 27%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (10 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (427 mg, rendimiento: 84%) como un sólido amorfo incoloro.

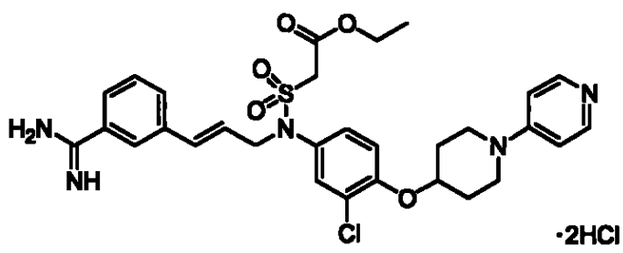
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.69-1.81 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.29 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, dd, J=9.0, 5.5), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 8.15 (1H, d, J=5.5), 8.48 (1H, d, J=2.0).

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1348, 1154.

659

EJEMPLO 27

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 14)



Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (637 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 59, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 115 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.21 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 27%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en

660

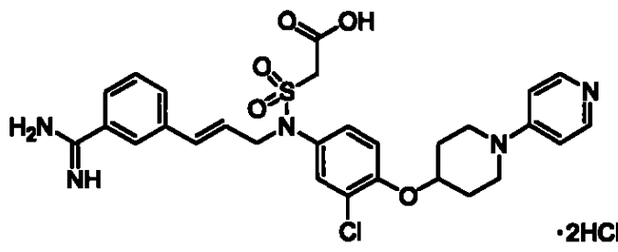
ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (456 mg, rendimiento: 62%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.82 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.86 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (2H, J=7.5), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1352, 1155.

EJEMPLO 28

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 518)



Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-

661

N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (315 mg) obtenido en el ejemplo 27 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (0.50 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (286 mg, rendimiento: 95%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.70-1.80 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.85 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.22 (2H, d, J=7.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=7.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1347, 1154.

662

EJEMPLO 29

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 15)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1590 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 63, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 285 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.53 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 27%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (1280 mg, rendimiento: 70%) como un sólido amorfo incoloro.

660
663

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.58-1.68 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.63 (1H, t, J=4.5), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.57 (1H, d, J=2.5), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=4.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1676, 1348, 1151.

EJEMPLO 30

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 519)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (800 mg) obtenido en el ejemplo 29 en ácido clorhídrico a 3N (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 9 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 35 ~ 50%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (673 mg, rendimiento: 88%) como un sólido amorfo

incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.70 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 6.68 (1H, t, J=5.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.40 (2H, J=5.0).

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1345, 1154.

EJEMPLO 31

Triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 16)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (945 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 67, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 166 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28%

(0.31 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (328 mg, rendimiento: 29%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (2H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.33 y 3.46 (2H total, cada m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.42-4.52 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.62 y 4.89 (1H total, cada m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.36-8.48 (1H, m), 8.79 (1H, d, J=4.5), 8.96 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1674, 1350, 1154.

666

EJEMPLO 32

Triclorhidrato de ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 520)

Se disolvió triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (175 mg) obtenido en el ejemplo 31 en ácido clorhídrico a 3N (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15 ~ 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (74 mg, rendimiento: 44%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.97-2.12 (2H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.00-3.17 (2H, m), 3.33 y 3.46 (2H total, cada m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.48-4.56 (2H, m), 4.62 y 4.90 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.83-7.93 (2H, m), 8.60 (1H, m), 8.86 (1H, d, J=5.0), 9.06 (1H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1347, 1155.

EJEMPLO 33

Triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 17)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (971 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 72, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 171 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.32 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10 ~ 35%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (580 mg, rendimiento: 49%) como un sólido amorfo incoloro.

668

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.98-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.32 y 3.44 (2H total, cada m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.44-4.56 (2H, m), 4.62 y 4.90 (1H total, cada m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s), 8.00 (2H, m), 8.82 (2H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675, 1351, 1155.

EJEMPLO 34

Triclorhidrato de ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 521)

Se disolvió triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (440 mg) obtenido en el ejemplo 33 en ácido clorhídrico a 3N (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10 ~ 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (155 mg, rendimiento: 37%) como un sólido amorfo

669

incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.97-2.16 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.32 y 3.44 (2H total, cada m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.56 (2H, m), 4.61 y 4.90 (1H total, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.18 (2H, m), 8.91 (2H, m).

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1347, 1154.

EJEMPLO 35

Triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 18)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1727 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 77, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 296 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.72 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la

noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25 ~ 30%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (944 mg, rendimiento: 45%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.12 (2H, m), 2.21-2.33 (2H, m), 3.10-3.70 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.82 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.67-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.26 (1H, m), 8.73 (1H, d, J=5.0).

IR (KBr, cm^{-1}): 1736, 1674, 1350, 1154.

EJEMPLO 36

Triclorhidrato de ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 522)

Se disolvió triclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-

671

N-[3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (400 mg) obtenido en el ejemplo 35 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 17%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (201 mg, rendimiento: 52%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.00-2.12 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.20-3.60 (4H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.50-7.58 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.58-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.5).

IR (KBr, cm^{-1}): 1730, 1675, 1347, 1154.

672

EJEMPLO 37

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 19)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1.30 g) obtenida en el ejemplo de referencia 81, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (20 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.24 g en 10 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.45 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano, y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (1.20 g, rendimiento: 80%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.47-

1.60 (2H, m), 1.64-1.76 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.32-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.68 y 4.92 (1H total, cada m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 7.92 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1674, 1354, 1156.

EJEMPLO 38

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 523)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (790 mg) obtenido en el ejemplo 37 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4.5 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y se liofilizó entonces para dar el compuesto del título (522 mg, rendimiento: 69%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.48-1.63 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (4H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.91-3.13 (2H, m), 3.20-3.59 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.66 y 4.91 (1H total, cada m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.61 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1348, 1155.

EJEMPLO 39

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 20)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1100 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 89, en una mezcla de diclorometano (20 ml) y etanol (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (25 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 240 mg en 5 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.54 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó

675

entonces al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Después, a una solución del sólido amorfo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano (0.40 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (420 mg, rendimiento: 33%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.85 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675.

EJEMPLO 40

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 524)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (260 mg) obtenido en el ejemplo 39 en ácido clorhídrico a 3N (20 ml), y la mezcla

resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento: 89%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.33 (3H, d, J=6.5), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.64 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676.

EJEMPLO 41

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (compuesto ejemplificado No. 21)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(indolizín-7-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (600 mg) obtenida en el ejemplo de referencia 95, en

(77

una mezcla de diclorometano (20 ml) y etanol (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo condiciones selladas, y se evaporó entonces al vacío. Después, a una solución del residuo obtenido en etanol (25 ml) se le añadió sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 130 mg en 5 ml de agua) y una solución de amoníaco al 28% (0.29 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó entonces al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). A una solución del sólido amorfo obtenido en etanol (5 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno a 4N en dioxano (0.20 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (140 mg, rendimiento: 20%) como un sólido amorfo amarillo.

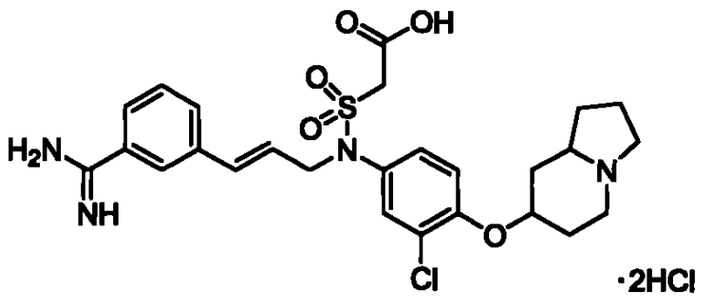
^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.98 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s).

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675.

678

EJEMPLO 42

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]sulfamoilacético (compuesto ejemplificado No. 525)



El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (130 mg) obtenido en el ejemplo 41 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (15 ml) y la mezcla resultante se agitó 3 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: 15 % acetonitrilo/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (110 mg, rendimiento: 88 %), como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.60-2.35 (8H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (3H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.99 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.30-7.35 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.55-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73

(1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675.

EJEMPLO 43

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 57)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (570 mg) obtenido en el ejemplo de referencia 99 en una mezcla de diclorometano (20 ml) y etanol (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (20 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 140 mg en 5 ml de agua) y solución de amoniaco al 28% (0.31 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: 17.5 % acetonitrilo/agua). Subsecuentemente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.22 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta

sequedad para producir el compuesto del título (150 mg, rendimiento: 22 %), como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.73 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.50-4.60 y 4.70-4.80 (total 1H, cada m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674.

EJEMPLO 44

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 561)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (250 mg) obtenido en el ejemplo 43 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (30 ml) y la mezcla resultante se agitó 3 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: 10 % acetonitrilo/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el

compuesto del título (160 mg, rendimiento: 88 %), como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.05-2.25 (2H, m), 2.70-2.80 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.53 y 4.74 (total 1H, cada m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.87 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) 1733, 1676.

EJEMPLO 45

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 85)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluoro-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo (1298 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 104, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6.5 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (20 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio

682

(preparada disolviendo 246 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.32 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (1115 mg, rendimiento: 74 %), como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.91 y 2.06 (total 2H, cada m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.73 (3H, m), 2.87 y 3.50 (total 2H, cada m), 3.37 y 3.44 (total 2H, cada m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, m), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.74 y 5.00 (total 1H, cada m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.39 y 7.45 (total 1H, cada d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s) ;

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1676, 1353, 1155.

EJEMPLO 46

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 589)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-

680
680

metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (803 mg) obtenido en ejemplo 45 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 17%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (607 mg, rendimiento: 79 %), como un sólido amorfo incoloro.

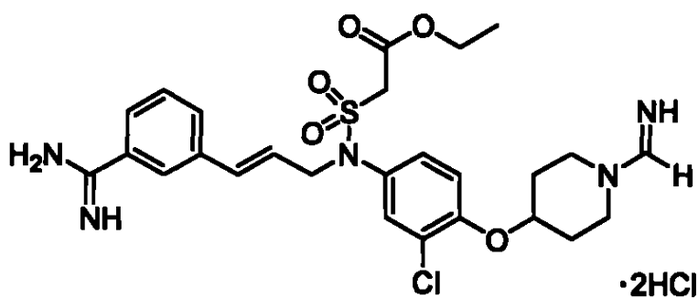
^{1}H RMN (500MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.93 y 2.17 (total 2H, cada m), 2.28 y 2.39 (total 2H, cada m), 2.90 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.47 y 3.60 (total 2H, cada m), 4.12 (2H, s), 4.55 (2H, d, J=6.5), 5.00 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 y 7.36 (total 1H, cada m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.65 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.72-7.80 (2H, m), 7.80 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1350, 1154.

684

EJEMPLO 47

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 22)



(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1200 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 70, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (20 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (20 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 208 mg en 10 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de

68

cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20 % /agua). Posteriormente, a una solución en metanol (20 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.50 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (662 mg, rendimiento: 56 %), como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.88 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.78 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.30 (1H, d, J=9.5), 7.41 (1H, dd, J=9.5, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

(b) <u>Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo</u>

A una solución en etanol (25 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.79 g), obtenido en ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente clorhidrato de formimidato de etilo (0.29 g) y trietilamina (0.72 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le agregó

686

una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20% /agua). Subsecuentemente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.50 g, rendimiento: 61 %) como un sólido amorfo incoloro.

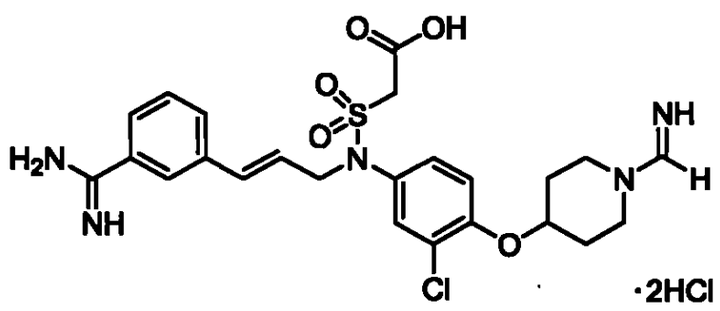
^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.87 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.57-3.68 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.75 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

(87

EJEMPLO 48

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 526)



Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.35 g), obtenido en el ejemplo 47(b), en ácido clorhídrico 3N (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.17 g, rendimiento: 52 %) como un sólido amorfo incoloro.

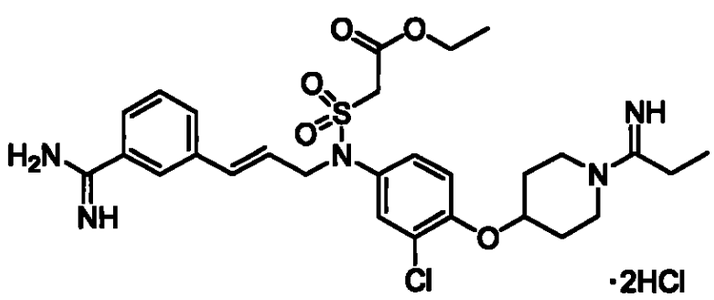
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.87 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.57-3.79 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79-4.86

(1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=15.0, 7.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

EJEMPLO 49

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 23)



A una solución en etanol (25 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.77 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente clorhidrato de propionimidato de etilo (0.54 g), que se preparó de propionitrilo de acuerdo con el método descrito en *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 567 (1976), y trietilamina (0.88 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 22 horas. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente más clorhidrato de

689

propionimidato de etilo (0.18 g) y trietilamina (0.35 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.57 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amorfo incoloro.

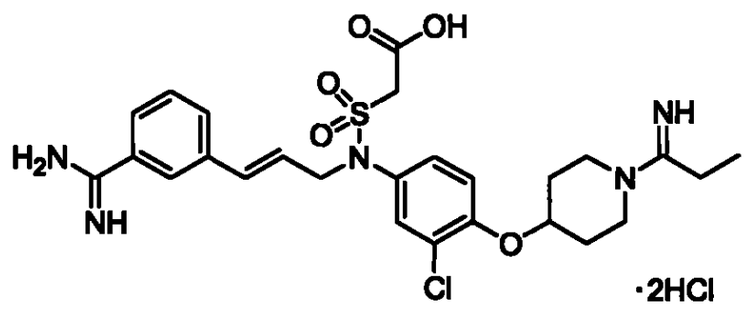
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.74-1.83 (2H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.61 (2H, q, J=7.5), 3.58-3.77 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.89 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=15.5, 5.5), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

690

EJEMPLO 50

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 527)



Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.42 g), obtenido en el ejemplo 49, en ácido clorhídrico 3N (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: cetonitrilo 18%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.37 g, rendimiento: 93 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.5), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.63 (2H, q, J=7.5), 3.59-3.81 (4H, m), 4.30

(2H, s), 4.48 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.43 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.76 (2H, m), 7.94 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

EJEMPLO 51

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-iminofenilmetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 24)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.69 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente clorhidrato de bencimidato de etilo (0.63 g) y trietilamina (0.94 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2.5 horas, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Además, la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 11.5 horas y después se le dejó reposar a temperatura ambiente durante 60.5 horas, sucesivamente. A la mezcla de reacción se le agregó solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de

692

hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.36 g, rendimiento: 45 %), como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.81 (1H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.30-3.51 (2H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.47 (1H, d, J=6.0), 4.83-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.73 (9H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1605, 1353, 1156.

EJEMPLO 52

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-iminofenilmetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 528)

Se disolvió diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-iminofenilmetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (0.25 g), obtenido en el ejemplo 51, en ácido clorhídrico 3N (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo

obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.21 g, rendimiento: 89 %) como un sólido amorfo incoloro.

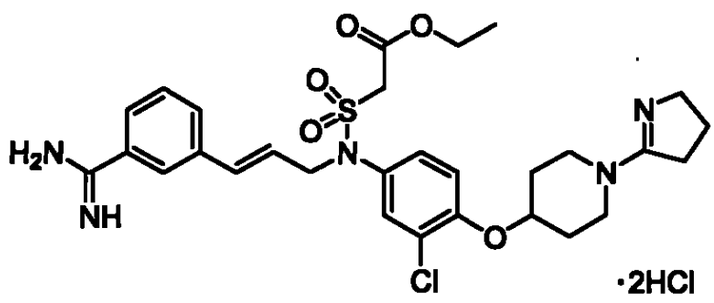
^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.70-1.78 (1H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.28-3.50 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.0), 4.82-4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.71 (9H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

EJEMPLO 53

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(Compuesto ejemplificado No. 25)



A una solución en etanol (25 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.75 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.25 g), que se preparó de 2-

694

pirrilidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.69 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 84 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.52 g, rendimiento: 62 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.91 (6H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.70-7.74 (2H, m), 7.91 (1H, s);

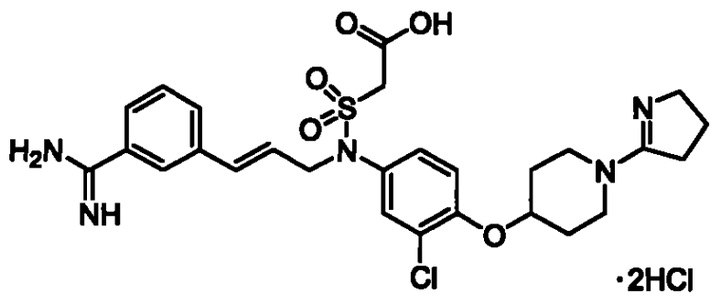
IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1672, 1352, 1156.

695

EJEMPL 54

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 529)



·2HCl

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.36 g) obtenido en el ejemplo 53 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15 ~ 18%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.32 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.73-1.88 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.50-3.88 (6H, m), 4.30 (2H, s), 4.47 (2H, d,

J=5.5), 4.81-4.88 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.34 (1H, d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.71-7.76 (2H, m), 7.93 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1672, 1350, 1155.

EJEMPLO 55

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 26)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.81 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (0.33 g), que se preparó de piperidin-2-ona de acuerdo con el método descrito en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.74 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 3.5 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 11 horas, y se agitó más a 45°C durante 24 horas sucesivamente. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 23%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una

697

solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.21 g, rendimiento: 23 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.80 (6H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.66-2.72 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 3.49-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

EJEMPLO 56

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 530)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.28 g), obtenido en el ejemplo 55, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 18%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en

ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.19 g, rendimiento: 71 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.81 (6H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.67-2.72 (2H, m), 3.30-3.37 (2H, m), 3.55-3.78 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.53-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

EJEMPLO 57

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 27)

A una solución en etanol (25 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.75 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (0.39 g) y trietilamina (0.85 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 horas. Debido al lento avance de la

699

reacción, se le agregó sucesivamente más 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (0.22 g) y trietilamina (0.51 ml), y la mezcla resultante se agitó a 45°C durante 12 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 11 horas y después se agitó más a 45°C durante 10 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.30 g, rendimiento: 35 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.21 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.63 (4H, m), 1.68-1.81 (4H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.36-3.42 (2H, m), 3.62-3.91 (4H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.41 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.66-7.74 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

EJEMPLO 58

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 531)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.24 g), obtenido en el ejemplo 57, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 18%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.18 g, rendimiento: 76 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.52-1.62 (4H, m), 1.67-1.82 (4H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.63-3.91 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.61 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

201

EJEMPLO 59

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 81)

(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-sulfamoilacetato de etilo (1.46 g), obtenido en el ejemplo de referencia 108, en una mezcla de diclorometano (50 ml) y etanol (25 ml) durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (40 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.30 g en 15 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.58 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua), para producir el compuesto del título (0.98 g, rendimiento: 68 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83 (2H, m), 2.10 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.66 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=8.5), 7.39 (2H, d, J=8.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

(b) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

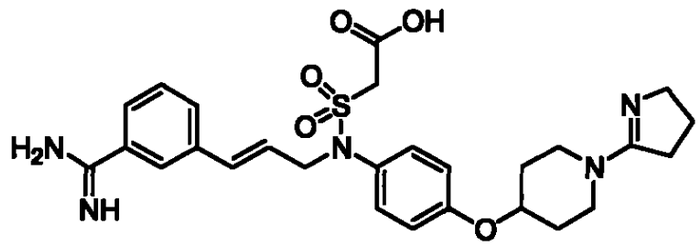
A una solución en etanol (5 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.52 g), obtenido en el ejemplo 59(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.26 g), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (40 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.75 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.43 g, rendimiento: 77 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.87 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.67-4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1349, 1157.

EJEMPLO 60

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 585)



El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.38 g), obtenido en el ejemplo 59(b), se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente:

acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.21 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.80 (2H, m), 2.00-2.13 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.72 (5H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.54 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71(2H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

EJEMPLO 61

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 82)

A una solución en etanol (5 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.50 g), obtenido en el ejemplo 59(a), se le agregó sucesivamente 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (0.31 g), que se preparó de piperidin-2-ona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.60 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante

se agitó a temperatura ambiente durante 4 días y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (25 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.27 g, rendimiento: 47 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.78 (6H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.29-3.36 (2H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5), 4.68-4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=7.7), 7.68-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

EJEMPLO 62

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 586)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(0.76 g), obtenido en el ejemplo 61, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (15 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.60 g, rendimiento: 83 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.78 (6H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.30-3.55 (4H, m), 3.70-3.87 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.67-4.73 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

EJEMPLO 63

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 83)

A una solución en etanol (5 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de

etilo (0.51 g), obtenido en el ejemplo 59(a), se le agregó sucesivamente 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (0.34 g) y trietilamina (0.60 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.14 g, rendimiento: 24 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.46-1.76 (8H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.70-4.76 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

EJEMPLO 64

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 587)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.96 g), obtenido en el ejemplo 63, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (25 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.54 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amorfo incoloro.

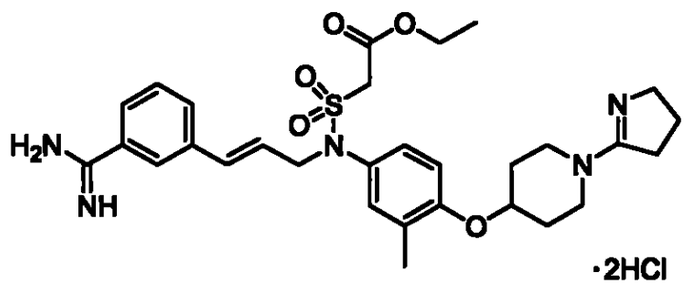
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.40 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=7.5), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

EJEMPL 65

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo

(Compuesto ejemplificado No. 53)



(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1.90 g), obtenido en el ejemplo de referencia 112, en una mezcla de diclorometano (40 ml) y etanol (40 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, a una solución en etanol (45 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.34 g en 15 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.64 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 13 horas. Después del reposo, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se

evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en metanol (20 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (1 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (1.36 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.07 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.71 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675.

(b) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en etanol (15 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (700 mg), obtenido en el ejemplo 65(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (405 mg), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.57 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC,

711

eluyente: acetonitrilo 22%/agua) para producir un sólido amorfo (565 mg). Posteriormente, a una solución en etanol (4 ml) del sólido amorfo obtenido (151 mg) se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (157 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido amorfo incoloro.

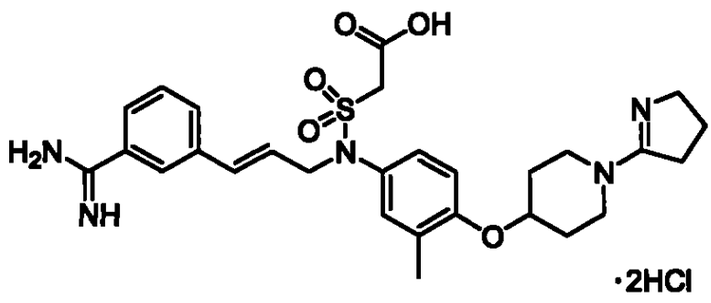
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.85 (2H, m), 1.98-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.46-3.81 (6H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.07 (1H, d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1671, 1350, 1157.

EJEMPLO 66

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 557)



712

El N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo (409 mg), obtenido en el ejemplo 65(b), se disolvió en ácido clorhídrico 4N (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 17%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (266 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.86 (2H, m), 1.97-2.14 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.96 (2H, m), 3.47-3.80 (5H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.72 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1672, 1347, 1155.

340
713

EJEMPLO 67

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 54)

A una solución en etanol (15 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (730 mg), obtenido en el ejemplo 65(a), se le agregó sucesivamente 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (482 mg), que se preparó de piperidin-2-ona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.59 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 28%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (6 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.39 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (331 mg, rendimiento: 36 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.70 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=6.0), 3.25-3.37 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H,

d, J=9.0), 7.24 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

EJEMPLO 68

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 558)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (265 mg), obtenido en el ejemplo 67, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (8 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (236 mg, rendimiento: 93 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.64-1.82 (6H, m), 1.96-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.70 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.46-3.83 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.73 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H,

d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

EJEMPLO 69

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 55)

A una solución en etanol (12 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (640 mg), obtenido en el ejemplo 65(a), se le agregó sucesivamente 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (348 mg) y trietilamina (0.26 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 días y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.42 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (336 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.64 (4H, m), 1.68-1.82 (4H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.87 (2H, m),

3.48 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77-3.88 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.33 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.06 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 7.28 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

EJEMPLO 70

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 559)

El N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-metil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (335 mg), obtenido en el ejemplo 69, se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (10 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (258 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.53-1.65 (4H, m), 1.68-

1.84 (4H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.88 (2H, m), 3.44-3.53 (2H, m), 3.62-3.93 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.40 (2H, d, J=6.0), 4.74 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.05 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.29 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

EJEMPLO 71

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 137)

(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (2.40 g), obtenido en el ejemplo de referencia 119, en una mezcla de diclorometano (20 ml) y etanol (20 ml) durante 2.5 horas bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, a una solución en etanol (20 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.50 g en 5 ml de agua) y una solución de

amoniaco al 28% (1.10 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 13 horas y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (20 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0.90 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.60 g, rendimiento: 25 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.85-2.00 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.38 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.24 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.54 (1H, m), 7.65-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1736, 1671, 1658.

(b) <u>Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo</u>

A una solución en etanol (15 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (500 mg), obtenido en el ejemplo 71(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (340 mg), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y

trietilamina (0.77 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.50 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (420 mg, rendimiento: 67 %) como un sólido amorfo incoloro.

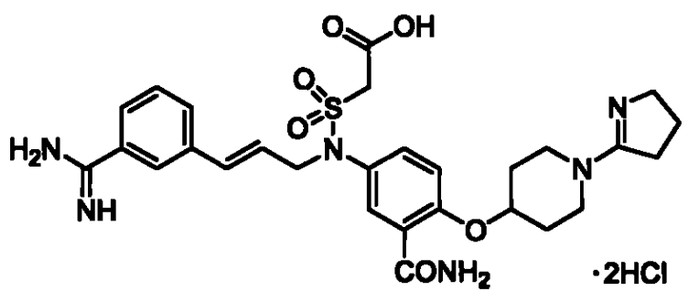
^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1670.

720

EJEMPLO 72

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 641)



El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (380 mg) obtenido en el ejemplo 71(b) se disolvió en ácido clorhídrico 3N (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante una HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 13%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 1N (1.2 ml) y agua (5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 65 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.80-1.95 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.61 (2H, m),

721

3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1670.

EJEMPLO 73

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 138)

A una solución en etanol (15 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (500 mg), obtenido en el ejemplo 71(a), se le agregó sucesivamente 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (360 mg), que se preparó de piperidin-2-ona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.77 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (630 mg) y trietilamina (0.77 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día y al cabo de este tiempo se le agregó sucesivamente más 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (320 mg) y trietilamina (0.35 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día y después

se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (6 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.25 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 31 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.56 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1673.

EJEMPLO 74

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 642)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoil-acetato de etilo (200 mg) obtenido en el ejemplo 73 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas.

720
723

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 13%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (0.9 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (137 g, rendimiento: 71 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.90 (6H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.40-3.60 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=3.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1674.

EJEMPLO 75

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 139)

A una solución en etanol (10 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (400 mg), obtenido en el ejemplo 71(a), se le agregó sucesivamente 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (280 mg) y trietilamina (0.31 ml) a temperatura

724

ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción se le agregó sucesivamente más 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (280 mg) y trietilamina (0.31 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 12 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó después al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.20 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (140 mg, rendimiento: 26 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, d, J=2.5), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1672.

EJEMPLO 76

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]-fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 643)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacetato de etilo (130 mg) obtenido en el ejemplo 75 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 12%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 1N (0.25 ml) y agua (5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (50 mg, rendimiento: 40 %) como un sólido amorfo incoloro.

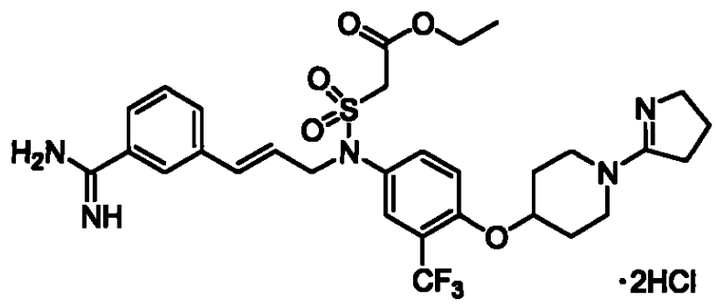
^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.72 (1H, d, J=8.0), 7.77 (1H, d, J=2.5), 7.88 (1H, s);

726

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1674.

EJEMPLO 77

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 109)



·2HCl

(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (2.06 g), obtenido en el ejemplo de referencia 122, en una mezcla de diclorometano (50 ml) y etanol (25 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (45 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.34 g en 15 ml de agua) y una solución de amoniaco

727

al 28% (0.63 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas. Después del reposo, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2.5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). Posteriormente, a una solución en metanol (20 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (1.21 g, rendimiento: 60 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=7.0), 4.44 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.5), 4.89 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.39 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.73 (4H, m), 7.85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1676.

(b) Diclorhidrato N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacetato de etilo (800 mg), obtenido en el ejemplo 77(a), se le agregó

728

sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (370 mg), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.87 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente más 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (120 mg) y trietilamina (0.26 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 26%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (622 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amorfo incoloro.

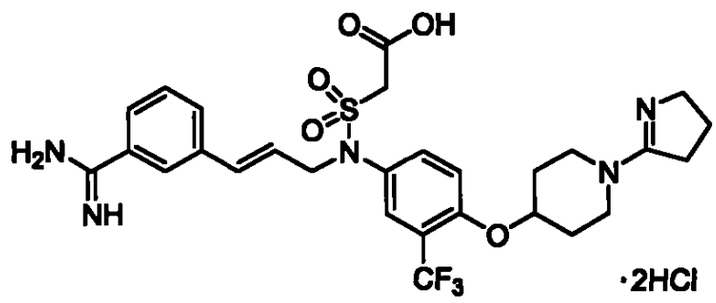
^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.53-3.64 (4H, m), 3.72 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

729

EJEMPLO 78

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 613)



·2HCl

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (471 mg) obtenido en el ejemplo 77(b) se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (404 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.49-3.64 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.50

730

(2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=9.5), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.77 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1672, 1353, 1144.

EJEMPLO 79

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]-sulfamoil-acetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 110)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacetato de etilo (900 mg), obtenido en el ejemplo 77(a), se le agregó sucesivamente 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (480 mg), que se preparó de piperidin-2-ona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.98 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente más 6-etoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina (480 mg) y trietilamina (0.98 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante un día y después a 40°C durante un día. Después de la agitación, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2.5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 25%/agua). El

731

sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N, y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (429 mg, rendimiento: 42 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.64-1.85 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.27-3.39 (2H, m), 3.53-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.45 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.95 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.65-7.75 (4H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1355, 1141.

EJEMPLO 80

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 614)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoil-acetato de etilo (291 mg) obtenido en el ejemplo 79 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 22%/agua). El sólido amorfo

732

obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (240 mg, rendimiento: 86 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.63-1.85 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.20-3.48 (2H, m), 3.52-3.76 (4H, m), 4.12 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.94 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.42 (1H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.69 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, d, J=8.0), 7.73-7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675, 1352, 1143.

EJEMPLO 81

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 111)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacetato de etilo (900 mg), obtenido en el ejemplo 77(a), se le agregó sucesivamente 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepina (540 mg) y trietilamina (0.98 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente más 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-

730
733

azepina (540 mg) y trietilamina (0.98 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después a 40°C durante un día. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (340 mg, rendimiento: 33 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.52-1.67 (4H, m), 1.67-1.85 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.67-3.83 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.97 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.67-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1675, 1354, 1142.

EJEMPLO 82

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 615)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-

734

(3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-7-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoil-acetato de etilo (307 mg) obtenido en el ejemplo 81 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 23%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (218 mg, rendimiento: 74 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.46-1.67 (4H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.64-3.85 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, d, J=6.0), 4.96 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, d, J=10.0), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.66-7.76 (4H, m), 7.89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1676, 1351, 1144.

EJEMPLO 83

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(5,6-dihidro-2H-[1,4]tiazin-3-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 28)

A una solución en etanol (10 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-

735

amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.25 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 5-etoxi-3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina (0.24 g), que se preparó de 3-tiomorfolina de acuerdo con el método que se describe en *Indian J. Chem.*, 10, 323 (1972), y trietilamina (0.23 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después a 45°C durante 3 horas, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 11 horas. La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 12 horas más y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 11 horas. Después del reposo, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (4 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.07 g, rendimiento: 24 %) como un sólido amorfo incoloro.

. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.82 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.59-3.91 (8H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.81-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.58 (1H, d, J=15.5), 7.33 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51- 7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

736

EJEMPL 84

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 1045)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (930 mg), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 2,3,5,6-tetrafluoropiridina (0.16 ml) y trietilamina (0.64 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 55%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (893 mg, rendimiento: 81 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.73-1.84 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.74 (1H, d,

737

J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}); 1739, 1677, 1351, 1147.

EJEMPLO 85

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 1063)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (356 mg) obtenido en el ejemplo 84 se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 3N (20 ml) y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 8.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 40%/agua ~ acetonitrilo solo). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (322 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.72-1.84 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.79 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H,

d, J=9.0), 7.42 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.55 (1H, t, J=8.0), 7.60 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1678, 1346, 1147.

EJEMPLO 86

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(Compuesto ejemplificado No. 1081)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.38 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente N-etilformimidato de metilo (0.09 g), que se preparó de N-etilformamida de acuerdo con el método que se describe en *Angew. Chem.*, 75, 790 (1963), y trietilamina (0.30 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.14 g, rendimiento: 35 %)

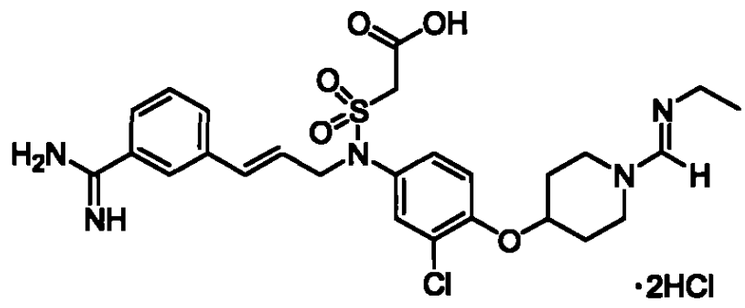
como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.16-1.27 (6H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.40-3.48 (2H, m), 3.51-3.73 (4H, m), 4.19 (2H, q, J=7.5), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.79-4.85 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52- 7.59 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=13.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

EJEMPLO 87

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1099)



El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.38 g) obtenido en el ejemplo 86 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (14 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo

740

obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 18%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (2 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.25 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.19 (3H, t, J=7.0), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 3.51-3.79 (6H, m), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.80-4.87 (1H, m), 6.44(1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.52-7.60 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=13.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1731, 1698, 1677, 1347, 1155.

EJEMPLO 88

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 1009)

A una solución en etanol (25 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.75 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 2-etoxi-4,5-dihidrooxazol (0.28 g), que se preparó de 2-oxazolidona de acuerdo con el método que se describe en *Eur. J. Org. Chem.*,

741

10, 2645 (1999), y trietilamina (0.68 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 23%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.56 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.22 (3H, t, J=7.0), 1.75-1.86 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.76-4.85 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.32 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.87 (1H, s);

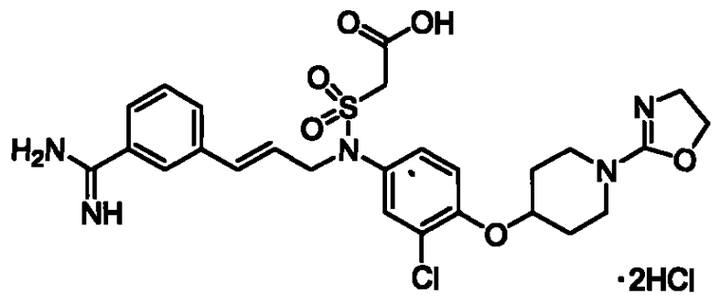
EM (FAB, M^+-2HCl) : 604.

742

EJEMPLO 89

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético

(Compuesto ejemplificado No. 1027)



El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.29 g) obtenido en el ejemplo 88 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (12 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 10 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 17%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (2 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.23 g, rendimiento: 82 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.76-1.87 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 3.51-3.78 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.28 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=5.5), 4.77-4.84 (3H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.58 (1H, d, J=16.0), 7.31

(1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.52-7.61 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.5), 7.73 (1H, d, J=7.5), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1685, 1349, 1155.

EJEMPLO 90

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 1117)

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoil-acetato de etilo (1.30 g), obtenido en el ejemplo de referencia 126, en una mezcla de diclorometano (25 ml) y etanol (35 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (25 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.40 g en 5 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.90 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 22%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (15 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.40 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del

749

título (1.07 g, rendimiento: 70 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.84 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1737, 1675.

EJEMPLO 91

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1135)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (700 mg) obtenido en el ejemplo 90 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 1N (3.3 ml) y agua (10 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (580 mg, rendimiento: 86 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 2.05-2.30 (8H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.83 (1H, m), 6.44 (1H,

dt, J=6.0, 16.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1732, 1675.

EJEMPLO 92

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-azonin-9-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1171)

A una solución en etanol (20 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoil-acetato de etilo (0.78 g), obtenido en el ejemplo 47(a), se le agregó sucesivamente 9-metoxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-azonina (0.80 g), que se preparó de azonan-2-ona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.71 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó sucesivamente más 9-metoxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-azonina (0.29 g) y trietilamina (0.53 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 30%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del

sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir una mezcla (0.28 g) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahidro-2H-azonin-9-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacetato de etilo e impurezas como un sólido amorfo incoloro.

Subsecuentemente, la mezcla arriba obtenida se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 6 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 61 horas y después se agitó a 50°C durante 7 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 23%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.09 g, rendimiento: 58 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.38-1.81 (12H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, d, J=5.5), 4.80-4.88 (1H, m), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, d, J=9.0), 7.40 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.51-7.60 (2H, m), 7.64-7.75 (2H, m), 7.87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

747

EJEMPLO 93

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(Compuesto ejemplificado No. 1011)

A una solución en etanol (10 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (533 mg), obtenido en el ejemplo 59(a), se le agregó sucesivamente 2-etoxi-4,5-dihidrooxazol (235 mg), que se preparó de 2-oxazolidona de acuerdo con el método que se describe en *Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999), y trietilamina (0.43 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 22%/agua). Subsecuentemente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.36 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (278 mg, rendimiento: 47 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.66-1.80 (2H, m), 1.94-2.10 (2H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.34 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.56 (1H, d, J=16.0), 7.04 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s);

MS (FAB, M^+-2HCl) : 570.

EJEMPLO 94

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1029)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (272 mg) obtenido en el ejemplo 93 se disolvió en ácido clorhídrico 3N (10 ml) y se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (4 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (209 mg, rendimiento: 80 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.65-1.81 (2H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 3.43-3.62 (4H, m), 3.85 (2H, t, J=8.5), 4.21 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0), 4.68 (1H, m), 4.79 (2H, t, J=8.5), 6.44 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.39 (2H, d, J=9.0), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.70 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1687, 1346, 1156.

EJEMPLO 95

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

(Compuesto ejemplificado No. 1462)

(a) N-[3-(3-Amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1.41 g), obtenido en el ejemplo de referencia 128, en una mezcla de diclorometano (25 ml) y etanol (25 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Subsecuentemente, a una solución en etanol (30 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.25 g en 10 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.47 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 horas. Después del reposo, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua) para producir el compuesto del título (1.00 g, rendimiento: 75 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81 (2H, m), 2.08 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.20 (2H, q, J=7.0), 4.36 (2H, s), 4.56 (2H, d, J=16.5), 4.65 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=39.0), 7.05 (2H, d, J=9.5), 7.40 (2H, d, J=9.5), 7.56 (1H, d, J=8.0), 7.74 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en etanol (50 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.27 g), obtenido en el ejemplo 95(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.73 g), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (2.10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó sucesivamente más 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.73 g) y trietilamina (2.10 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 20%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.80 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.60 g, rendimiento: 37 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.68-1.82 (2H, m), 2.02-2.13 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=8.0), 3.47-3.53 (1H, m), 3.58-3.73 (4H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.37 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.07 (2H, d, J=9.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.82 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1354, 1161.

EJEMPLO 96

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1484)

El diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.47 g) obtenido en el ejemplo 95(b) se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (2.5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.39 g, rendimiento: 86 %) como un sólido amorfo incoloro.

752

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.68-1.81 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.44-3.74 (6H, m), 4.23 (2H, s), 4.59 (2H, d, J=16.0), 4.71 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=39.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.42 (2H, d, J=9.0), 7.59 (1H, t, J=8.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.76 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1672, 1352, 1158.

EJEMPLO 97

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacetato de etilo (Compuesto ejemplificado No. 1472)

(a) N-[3-(3-Amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (4.30 g), obtenido en el ejemplo de referencia 129, en una mezcla de diclorometano (35 ml) y etanol (35 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, a una solución en etanol (30 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.80 g en 5 ml de agua) y una solución de amoniaco al

28% (1.80 ml), y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 15%/agua) para producir el compuesto del título (2.20 g, rendimiento: 58 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.96 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.81 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=38.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.51 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.57-7.71 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, s).

(b) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoil-acetato de etilo

A una solución en etanol (40 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.20 g), obtenido en el ejemplo 97(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.64 g), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (1.80 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC,

eluyente: acetonitrilo 15%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.60 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.40 g, rendimiento: 26 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.81-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.88 (6H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0), 4.40 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=8.0), 7.74-7.82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1354, 1156.

EJEMPLO 98

Diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético (Compuesto ejemplificado No. 1494)

El N-[3-(3-amidinofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (0.27 g) obtenido en el ejemplo 99(b) se disolvió en ácido clorhídrico 3N (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente:

acetonitrilo 10%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.20 g, rendimiento: 77 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=8.0), 3.48-3.73 (5H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=16.0), 4.87 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=39.0), 7.30 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.71 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1352, 1156.

EJEMPLO 99

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida

(Compuesto ejemplificado No. 1384)

(a) Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]metanosulfonamida (1.01 g), obtenida en el ejemplo de referencia 131, en una mezcla de diclorometano (7.5 ml) y etanol (7.5 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío.

Posteriormente, a una solución en etanol (15 ml) del residuo obtenido se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.24 g en 3 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.43 ml); la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó sucesivamente etanol (10 ml) y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.95 g, rendimiento: 98 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.87-1.97 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.14-3.25 (2H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.80 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.23 (1H, d, J=9.0), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (3H, m), 7.90 (1H, s);

(b) <u>Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida</u>

A una solución en etanol (15 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-

amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]metano-sulfonamida (0.95 g), obtenida en el ejemplo 99(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.52 g), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (1.20 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, y al cabo de este tiempo se le agregó sucesivamente más 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.17 g) y trietilamina (0.24 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se evaporó al vacío. Después, al residuo obtenido se le agregó sucesivamente etanol (10 ml) y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (5 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.67 g, rendimiento: 63 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.79-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.99 (2H, t, J=8.0), 3.37 (3H, s), 3.41-3.58 (4H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.77 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1669, 1334, 1151.

EJEMPL 100

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]etanosulfonamida

(Compuesto ejemplificado No. 1406)

(a) diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]etanosulfonamida

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]etanosulfonamida (1.08 g), obtenida en el ejemplo de referencia 132, en una mezcla de diclorometano (8 ml) y etanol (8 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo condiciones selladas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, a una solución del residuo obtenido en etanol (16 ml) se le agregó sucesivamente una solución acuosa de cloruro de amonio (preparada disolviendo 0.26 g en 3 ml de agua) y una solución de amoniaco al 28% (0.46 ml); la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó sucesivamente etanol (10 ml) y una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml); la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10%/agua). Posteriormente, a una solución en etanol (10 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno

en dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.68 g, rendimiento: 64 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.5), 1.86-1.94 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.13-3.23 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.77 (1H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.55 (1H, d, J=16.0), 7.20 (1H, d, J=9.0), 7.46-7.75 (5H, m), 7.87 (1H, s).

(b) diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]etanosulfonamida

A una solución en etanol (15 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]etano-sulfonamida (0.68 g), obtenida en el ejemplo 100(a), se le agregó sucesivamente 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.36 g), que se preparó de 2-pirrolidinona de acuerdo con el método que se describe en *Org. Prep. Proced. Int.*, 24, 147 (1992), y trietilamina (0.85 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó sucesivamente más 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (0.19 g) y trietilamina (0.34 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, al residuo obtenido se le agregó sucesivamente etanol (10 ml) y una solución 4N de

cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 10%/agua). Al sólido amorfo obtenido se le agregó ácido clorhídrico 1N (8 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.56 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.27 (3H, t, J=7.5), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.0), 3.21 (2H, q, J=7.5), 3.47-3.73 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.86 (1H, m), 6.46 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.57 (1H, d, J=16.0), 7.26 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69-7.76 (3H, m), 7.92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1671, 1331, 1146.

EJEMPLO 101

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida

(Compuesto ejemplificado No. 1211)

A una solución en metanol (15 ml) de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida (0.32 g), obtenida en el ejemplo 99(a), se le agregó sucesivamente 2-etoxi-4,5-dihidrooxazol (0.21 g), que se preparó de 2-oxazolidona de acuerdo con el

método que se describe en *Eur. J. Org. Chem.*, 10, 2645 (1999), y trietilamina (0.56 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se dejó resposar a temperatura ambiente durante la noche; después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 12%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (2.0 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.11 g, rendimiento: 26 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.78-1.92 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.47-3.88 (6H, m), 4.45 (2H, d, J=5.5), 4.76-4.85 (3H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.67-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1686, 1334, 1151.

EJEMPLO 102

Diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidrotiazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida

(Compuesto ejemplificado No. 1269)

A una solución de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-(piperidin-4-iloxi)fenil]metanosulfonamida (0.32 g), obtenida en el ejemplo 99(a), en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), 1,4-dioxano (3 ml) y

agua (3 ml), se le agregó sucesivamente 2-cloroisotiocianato (0.05 ml) y trietilamina (0.07 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche; después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluyente: acetonitrilo 12%/agua). El sólido amorfo obtenido se disolvió en ácido clorhídrico 1N (1.2 ml) y se evaporó al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (0.15 g, rendimiento: 59 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.82-1.93 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.52-3.63 (3H, m), 3.68-3.82 (2H, m), 3.91-4.02 (3H, m), 4.45 (2H, d, J=6.0), 4.85 (1H, m), 6.47 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.25 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.58 (2H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1673, 1632, 1333, 1151.

EJEMPLO 103

Diclorhidrato de N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-[3-(etoxi-carbonilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 4-nitrofenol (1.00 g) en diclorometano (20 ml) se le agregó a gotas cloroformiato de etilo (0.70 ml) y piridina (0.70 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante la noche y después se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, una solución acuosa saturada de sulfato ácido de potasio, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo sólido obtenido se recogió por filtración usando hexano para producir 4-nitrofenilcarbonato de etilo (1.44 g, rendimiento: 95 %) como un sólido blanco.

Posteriormente, a una solución en agua (5 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-sulfamoilacetato de etilo (0.42 g), obtenido en el ejemplo 1, se le agregó sucesivamente una solución de 4-nitrofenilcarbonato de etilo, arriba obtenido, en diclorometano (preparada disolviendo 0.14 g en 5 ml de diclorometano) y carbonato ácido de sodio (0.11 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agitar se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y etanol (1:1). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó ácido clorhídrico 1N

(1.4 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.36 g, rendimiento: 78 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.07 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.74 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.62 y 4.87 (total 1H, cada m), 6.42 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, t, J=8.0), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1742, 1674, 1354, 1157.

EJEMPLO 104

Diclorhidrato de N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-[3-(imino)(4-metoxifenoxicarbonilamino)metilfenil]-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 4-metoxifenol (1.00 g) en diclorometano (20 ml) se le agregó a gotas sucesivamente cloroformiato de 4-metoxifenilo (1.25 ml) y piridina (0.72 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó

con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío a sequedad para producir dicarbonato de bis(4-metoxifenilo) (2.37 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco.

Posteriormente, a una solución en agua (10 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-sulfamoilacetato de etilo (0.50 g), obtenido en el ejemplo 1, se le agregó sucesivamente una solución en diclorometano del dicarbonato de bis(4-metoxifenilo) arriba obtenido (preparada disolviendo 0.22 g en 10 ml de diclorometano) y carbonato ácido de sodio (0.14 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y carbonato ácido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y etanol (5:2). Posteriormente, a una solución en etanol (5 ml) del sólido amorfo obtenido se le agregó ácido clorhídrico 1N (1.6 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.42 g, rendimiento: 67 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.23 (3H, t, J=7.0), 1.83-

1.93 (1H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.76 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.0), 4.42 (2H, s), 4.48 (2H, d, J=6.0), 4.60 y 4.85 (total 1H, cada m), 6.39 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.59 (1H, d, J=16.0), 6.99 (2H, d, J=9.0), 7.17 (2H, d, J=9.0), 7.31 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.51 (1H, t, J=7.5), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=7.5), 7.80 (1H, d, J=7.5), 7.97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1671, 1354, 1161.

EJEMPLO 105

N-[3-[3-(t-Butoxicarbonilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en agua (10 ml) del diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-sulfamoilacetato de etilo (0.43 g) obtenido en el ejemplo 1, se le agregó sucesivamente una solución de dicarbonato de di-t-butilo en diclorometano (preparada disolviendo 0.15 g en 10 ml de diclorometano) y carbonato ácido de sodio (0.12 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y etanol (5:1), para producir el compuesto del título (0.36 g, rendimiento: 81 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.54 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 1.97-2.06 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.68 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=2.5), 7.66 (1H, d, J=8.0), 7.78 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740, 1655, 1365, 1163.

EJEMPLO 106

N-[3-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-[3-(4-fluorofenoxi-carbonilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 4-fluorofenol (2.00 g) en diclorometano (40 ml) se le agregó a gotas sucesivamente una solución de cloroformiato de 4-fluorofenilo en diclorometano (preparada disolviendo 2.35 ml en 5 ml de diclorometano) y piridina (1.59 ml), con agitación y bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y después se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de

sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El sólido blanco obtenido se recogió por filtración usando hexano para producir dicarbonato de bis(4-fluorofenilo) (4.25 g, rendimiento: 95 %) como un sólido blanco.

Posteriormente, a una solución en agua (10 ml) de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)*fenil*]-*sulfamoilacetato de etilo* (0.50 g), *obtenido en el ejemplo* 1, se le agregó sucesivamente una solución en diclorometano del dicarbonato de bis(4-fluorofenilo) arriba obtenido (preparada disolviendo 0.20 g en 10 ml de diclorometano) y carbonato ácido de sodio (0.20 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y etanol (1:1), para producir el compuesto del título (0.47 g, rendimiento: 85 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (2H, m), 2.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.26 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.47 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.08 (2H, m), 7.17 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.54 (1H, d,

J=8.0), 7.75 (1H, d, J=8.0), 7.86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1739, 1668, 1355, 1162.

EJEMPLO 107

Diclorhidrato de N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-[3-(etoxicarbonilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]metanosulfonamida

A una solución de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-metanosulfonamida (0.23 g), obtenida en el ejemplo 99(b), en una mezcla de diclorometano (4.5 ml) y N,N-dimetilformamida (1.5 ml), se le agregó sucesivamente 4-nitrofenilcarbonato de etilo (0.10 g), obtenido en el ejemplo 103, y trietilamina (0.16 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y metanol (50:0 ~ 47:3). Posteriormente, a una solución en etanol (2 ml) del producto oleoso obtenido se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0.5 ml), y la mezcla resultante se evaporó al vacío hasta sequedad. El sólido amorfo obtenido se disolvió en diclorometano y la mezcla resultante se extrajo con ácido clorhídrico 1N; la capa acuosa recogida se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el

compuesto del título (0.20 g, rendimiento: 84 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.80-1.92 (2H, m), 2.02-2.14 (4H, m), 2.96 (2H, t, J=7.5), 3.06 (3H, s), 3.47-3.73 (4H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 4.87 (1H, m), 6.45 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.60 (1H, d, J=16.0), 7.28 (1H, d, J=9.0), 7.49-7.69 (3H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1754, 1667, 1334, 1151.

EJEMPLO 108

N-[3-Carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-[3-(imino)(pivaloilamino)metilfenil]-2-(E)-propenil]metanosulfonamida

A una solución de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-metanosulfonamida (0.20 g), obtenida en el ejemplo 99(b), en una mezcla de diclorometano (2.5 ml) y acetonitrilo (2.5 ml), se le agregó sucesivamente pivalato de 4-nitrofenilo (0.09 g) y trietilamina (0.23 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó diclorometano, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El

residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y metanol (50:0 ~ 47:3), para producir el compuesto del título (0.17 g, rendimiento: 86 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (9H, s), 1.78-1.88 (2H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.67 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.52 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.38 (1H, t, J=8.0), 7.45 (1H, d, J=8.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.82-7.88 (2H, m), 8.19 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

EJEMPLO 109

N-[3-[3-(Benzoilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida

A una solución de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-metanosulfonamida (0.30 g), obtenido en el ejemplo 99(b), en una mezcla de diclorometano (4 ml) y acetonitrilo (4 ml), se le agregó sucesivamente benzoato de 4-nitrofenilo (0.15 g) y trietilamina (0.28 ml) con agitación y bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con

diclorometano y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 0.5N de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y metanol (50:0 ~ 47:3). El sólido purificado obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.24 g, rendimiento: 75 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.87 (2H, m), 1.94-2.12 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.20-3.28 (2H, m), 3.65-3.74 (4H, m), 4.45 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.56 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.42-7.56 (6H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=2.5), 8.36 (2H, d, J=7.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1670, 1339, 1153.

EJEMPLO 110

N-[3-[3-(Acetilamino)(imino)metilfenil]-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida

A una solución de diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-metanosulfonamida (0.29 g), obtenido en el ejemplo 99(b), en una mezcla de diclorometano (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), se le agregó sucesivamente acetato

de 4-nitrofenilo (0.09 g) y trietilamina (0.26 ml) con agitación y bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 0.5N de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y metanol (50:0 ~ 47:3). El sólido obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.16 g, rendimiento: 58 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.88 (2H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=8.0), 2.96 (3H, s), 3.22-3.31 (2H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.44 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.26 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.50 (1H, d, J=15.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.37-7.53 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

EJEMPL 111

N-[3-Carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-[3-(imino)(4-metoxifenoxicarbonilamino)metilfenil]-2-(E)-propenil]metanosulfonamida

A una solución de 4-nitrofenol (1.00 g) en diclorometano (30 ml) se le agregó a gotas cloroformiato de 4-metoxifenilo (1.10 ml) y piridina (0.64 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El sólido blanco obtenido se recogió por filtración usando hexano para producir carbonato de (4-metoxifenil)(4-nitrofenilo) (1.72 g, rendimiento: 83 %) como un sólido blanco.

Posteriormente, a una solución del diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]metanosulfonamida (0.29 g) obtenido en el ejemplo 99(b), en una mezcla de diclorometano (3.5 ml) y acetonitrilo (3.5 ml), se le agregó sucesivamente el carbonato de (4-metoxifenil)(4-nitrofenilo) (0.15 g) arriba obtenido y trietilamina (0.27 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa 0.5N de hidróxido de sodio y una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de diclorometano y metanol (20:0 ~ 19:1). El producto purificado obtenido se disolvió en agua y después se liofilizó para producir el compuesto del título (0.23 g, rendimiento: 69 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.77-1.88 (2H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.51 (2H, t, J=8.0), 2.97 (3H, s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 4.43 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.51 (1H, d, J=15.5), 6.91 (2H, d, J=8.5), 7.01 (1H, d, J=9.0), 7.13 (2H, d, J=8.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.47-7.54 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=2.5);

IR (KBr, cm^{-1}) : 1668, 1338, 1152.

Ejemplo de referencia 1

3-Cianocinamaldehído

A una solución de 3-cianobenzaldehído (4.5 g) en tolueno (200 ml) se le agregó (trifenilfosforaniliden)acetaldehído (13.6 g); la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente. El producto crudo obtenido se recristalizó de una mezcla de tolueno y hexano para producir el compuesto del título (3.09 g, rendimiento: 57 %) como cristales de aguja de color amarillo

claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 6.76 (1H, dd, J=16.0, 7.5), 7.46 (1H, d, J=16.0), 7.58 (1H, t, J=8.0), 7.73 (1H, d, J=8.0), 7.80 (1H, d, J=8.0), 7.84 (1H, s), 9.75 (1H, d, J=7.5).

Ejemplo de referencia 2

3-(3-Cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol

A una solución del 3-cianocinamaldehído (3.00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1, en una mezcla de diclorometano (30 ml) y etanol (70 ml), se le agregó sucesivamente borohidruro de sodio (1.32 g) y cloruro de cesio (2.49 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1.5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con diclorometano. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2) como eluyente, para producir el compuesto del título (3.27 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.37 (2H, m), 6.43 (1H, dt, J=16.0, 5.0), 6.62 (1H, d, J=16.0), 7.43 (1H, t, J=8.0), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.60

(1H, d, J=8.0), 7.65 (1H, s).

Ejemplo de referencia 3

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (3.32 g), 2-cloro-4-nitrofenol (2.36 g) y trifenilfosfina (5.11 g) en diclorometano (60 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (3.10 ml) con agitación y bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (5:2) como eluyente para producir el compuesto del título (3.90 g, rendimiento: 76%) como un sólido amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84-1.98 (4H, m) 3.54 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.73 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 4

3-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una suspensión de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 3, en ácido

fórmico al 90 % (4.00 g), se le agregó formaldehído al 37% (2.50 g) y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.12 g, rendimiento: 98 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 5

3-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (200 ml) de 3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (8.48 g), obtenido en el ejemplo de referencia 4, se le agregó polvo de estaño (18.59 g) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo cinco veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice

usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (3:1), para producir el compuesto del título (6.95 g, rendimiento: 92 %) como un sólido pardo rojizo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-2.02 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.68-2.78 (2H, m), 4.12 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 6

N-[3-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (150 ml) de 3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)anilina (6.95 g), obtenida en el ejemplo de referencia 5, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (3.88 ml) y piridina (4.67 ml), con agitación y bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (4:1 ~ 1:1) para producir el compuesto del título (9.12 g, rendimiento: 81 %) como un sólido amorfo pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m),

3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 7

N-[3-Cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (3.30 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (7.37 g), obtenido en el ejemplo de referencia 6, y trifenilfosfina (5.93 g) en diclorometano (200 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (3.49 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de metanol y acetato de etilo (1:3 ~ 2:1), para producir el compuesto del título (7.29 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo de color naranja.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.46-7.58 (4H, m).

781

Ejemplo de referencia 8

3-Cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una solución en dioxano (80 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (7.91 g), obtenido en el ejemplo de referencia 3, se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (70 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se disolvió en agua y se neutralizó con carbonato ácido de sodio. El sólido cristalino separado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (8.06 g, rendimiento cuantitativo) como cristales de aguja de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=9.0), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 9

4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución en piridina (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó a gotas anhídrido acético (0.55 ml), con agitación y bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3

horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.05 g, rendimiento: 90 %) como un sólido amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-2.03 (4H, m), 2.14 (3H, s), 3.50-3.63 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.94 (1H, m), 4.81 (1H, m), 7.01 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.32 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 10

4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.05 g), obtenido en el ejemplo de referencia 9, se le agregó polvo de estaño (2.09 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo cinco veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol

(15:1), para producir el compuesto del título (0.82 g, rendimiento: 86 %) como un aceite de color naranja.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.78-1.94 (4H, m), 2.11 (3H, s), 3.33-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.35 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 11

3-Cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (230 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le agregó a gotas, con agitación bajo enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina, obtenida en el ejemplo de referencia 10, y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 3.5 horas. Después del reflujo, a la mezcla de reacción se le agregó más hidruro de litio y aluminio (115 mg) y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 2 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le agregó sulfato de sodio decahidratado y la mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante la noche. Después de eliminar materiales insolubles por filtración, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (3:1 ~ 1:2), para producir el compuesto del título (448 mg, rendimiento: 58 %) como un aceite

pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.11 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.45 (2H, q, J=7.0), 2.78 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 12

N-[3-Cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)anilina (853 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 11, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.45 ml) y piridina (0.54 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (3:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1113 mg, rendimiento: 82 %) como un sólido amorfo de color pardo amarillento.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (3H, t, J=7.0), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.87-2.00 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.70-2.83 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0),

7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 13

N-[3-Cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.48 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-etilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.11 g), obtenido en el ejemplo de referencia 12, y trifenilfosfina (0.87 g) en diclorometano (20 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.51 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de metanol y acetato de etilo (1:3 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1.24 g, rendimiento: 83%) como un sólido amorfo de color naranja.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.12 (3H, t, J=7.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.48 (2H, q, J=7.0), 2.73 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 14

3-Cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una suspensión en acetona (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente ácido acético (0.33 ml) y cianoborohidruro de sodio (0.18 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó cianoborohidruro de sodio (0.18 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó sucesivamente más ácido acético (0.33 ml) y cianoborohidruro de sodio (0.18 g); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.36 g, rendimiento: 78 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.09 (6H, d, J=6.5), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-2.90 (3H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 15

3-Cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.36 g), obtenido en el ejemplo de referencia 14, se le agregó polvo de estaño (2.70 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (5:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (0.99 g, rendimiento: 81 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.15 (6H, d, J=6.5), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 16

N-[3-Cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etil

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(1-

788

isopropilpiperidin-4-iloxi)anilina (985 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 15, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.49 ml) y piridina (0.59 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 3:1), para producir el compuesto del título (1094 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido amorfo de color naranja.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.10 (6H, d, J=6.5), 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 17

N-[3-Cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.46 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.09 g), obtenido en el ejemplo de

referencia 16, y trifenilfosfina (0.82 g) en diclorometano (30 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.48 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de metanol y acetato de etilo (1:2 ~ 1:1) para producir el compuesto del título (1.17 g, rendimiento: 80 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.08 (6H, d, J=6.5), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.95 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.72-2.88 (3H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 18

4-(1-Butilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, y butilaldehído (1.04 ml) en diclorometano (30 ml), se le agregó sucesivamente ácido acético (0.33 ml) y cianoborohidruro de sodio (0.18 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó más cianoborohidruro de sodio (0.18 g); la mezcla resultante se agitó a

790

temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó sucesivamente con agua, una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de metanol y diclorometano (1:20), para producir el compuesto del título (0.88 g, rendimiento: 48 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.5), 1.35 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.75 (2H, m), 4.62 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 19

4-(1-Butilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.48 g), obtenido en el ejemplo de referencia 18, se le agregó polvo de estaño (2.81 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a la misma temperatura. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (5:1 ~ 3:1) para producir el compuesto del título (1.09 g, rendimiento: 82 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.08-2.18 (2H, m), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.79 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de Referencia 20

N-[4-(1-Butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina (1.09 g), obtenida en el ejemplo de referencia 19, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.52 ml) y piridina (0.62 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (20:1 ~ 9:1), para producir

792

el compuesto del título (1.41 g, rendimiento: 84 %) como un sólido amorfo pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.28-1.38 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.86-1.99 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 21

N-[4-(1-Butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.57 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-butilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (1.41 g), obtenido en el ejemplo de referencia 20, y trifenilfosfina (1.02 g) en diclorometano (30 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.60 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de metanol y acetato de etilo (1:20 ~ 1:10), para producir el compuesto del título (1.17 g, rendimiento: 63%) como un aceite pardo amarillento.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0.93 (3H, t, J=7.5), 1.36 (3H,

280
283

t, J=7.0), 1.28-1.40 (2H, m), 1.48-1.60 (2H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.38-2.58 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.38-4.52 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 22

4-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente bromuro de bencilo (0.56 ml) y carbonato de potasio (0.81 g), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (2:5 ~ acetato de etilo solo), para producir el compuesto del título (1.02 g, rendimiento: 75 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d,

J=9.0), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 23

4-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina

A una solución en ácido acético (40 ml) de 4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.02 g), obtenido en el ejemplo de referencia 22, se le agregó polvo de estaño (1.75 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1), para producir el compuesto del título (0.78 g, rendimiento: 84 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

795

Ejemplo de referencia 24

N-[4-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina (780 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 23, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.35 ml) y piridina (0.40 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (25:2), para producir el compuesto del título (1018 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amorfo de color pardo amarillento.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.37 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.29-7.37 (4H, m), 7.38 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 25

N-[4-(1-Bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.36 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (1.02 g), obtenido en el ejemplo de referencia 24, y trifenilfosfina (0.69 g) en diclorometano (20 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.40 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título (1.53 g, rendimiento cuantitativo), como un aceite pardo amarillento.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.91 (1H, d, J=9.0), 7.23-7.37 (6H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 26

3-Cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (957 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente bromuro de fenetilo (0.61 ml) y carbonato de potasio (770 mg) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:5 ~ acetato de etilo solo), para producir el compuesto del título (936 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.61-2.71 (2H, m), 2.73-2.88 (4H, m), 4.61 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 27

3-Cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (40 ml) de 3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (936 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 26, se le agregó polvo de estaño (1540 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1), para producir el compuesto del título (720 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.77-2.91 (4H, m), 4.16 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.82 (1H, d, J=8.5), 7.17-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (2H, m).

Ejemplo de referencia 28

N-[3-Cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)anilina (720 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 27, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.31 ml) y piridina (0.35 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (25:2), para producir el compuesto del título (936 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.18-7.24 (4H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 29

N-[3-Cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (325 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-fenetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (936 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 28, y trifenilfosfina (610 mg) en diclorometano (20 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.36 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y diclorometano (1:2 ~ acetato de etilo solo), para producir el compuesto del título (1013 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.87-1.98 (2H, m), 1.98-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.17-7.23 (3H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 30

3-Cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

Se suspendieron en tolueno (30 ml), 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (2.68 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, bromobenceno (1.97 g), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0.62 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.95 g) y t-butóxido de sodio (1.20 g), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (4:1), para producir el compuesto del título (1.86 g, rendimiento: 54 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.00-2.10 (2H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.88 (1H, t, J=7.5), 6.95-7.00 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.25-7.32 (2H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.31 (1H, d, J=3.0).

802

Ejemplo de referencia 31

3-Cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (35 ml) de 3-cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.86 g), obtenido en el ejemplo de referencia 30, se le agregó polvo de estaño (3.32 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.69 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.01 (2H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.27 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81-6.87 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=8.5), 6.96 (2H, d, J=8.0), 7.23-7.29 (2H, m).

Ejemplo de referencia 32

N-[3-Cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (25 ml) de 3-cloro-4-(1-

fenilpiperidin-4-iloxi)anilina (1.69 g), obtenida en el ejemplo de referencia 31, se le agregó a gotas sucesivamente una solución de clorosulfonilacetato de etilo (1.15 g) en diclorometano (5 ml) y piridina (0.50 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (2:3), para producir el compuesto del título (2.23 g, rendimiento: 88 %) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.94-7.00 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.25-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 33

N-[3-Cloro-4-(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (25 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.41 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-

(1-fenilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.16 g), obtenido en el ejemplo de referencia 32, y trifenilfosfina (0.87 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.52 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y diclorometano (1:12), para producir el compuesto del título (1.45 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.86 (1H, t, J=7.5), 6.93-6.99 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 34

3-Cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente bromoacetato de metilo (0.43 ml) y carbonato de potasio (0.81 g), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título (1.16 g, rendimiento: 90 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.04 (2H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.59-2.69 (2H, m), 2.73-2.83 (2H, m), 3.29 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.62 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.31 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 35

3-Cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.16 g), obtenido en el ejemplo de referencia 34, se le agregó polvo de estaño (2.09 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se

purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (25:1), para producir el compuesto del título (0.79 g, rendimiento: 75 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.87-1.95 (2H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.17 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 36

N-[3-Cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)anilina (0.79 g), obtenida en el ejemplo de referencia 35, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.37 ml) y piridina (0.43 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título (1.06 g, rendimiento: 89 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.41 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 37

N-[3-Cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.39 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-metoxicarbonilmetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.06 g), obtenido en el ejemplo de referencia 36, y trifenilfosfina (0.74 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.44 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del título (1.70 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.90-1.99 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m), 2.75-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0),

7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 38

N-[4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina (650 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 10, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.33 ml) y piridina (0.39 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo solo ~ un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1)), para producir el compuesto del título (773 mg, rendimiento: 76 %) como un aceite de color naranja.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.13 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.60 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 39

N-[4-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (323 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (773 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 38, y trifenilfosfina (581 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.34 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo solo ~ un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (9:1)), para producir el compuesto del título (733 mg, rendimiento: 71 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.82-1.98 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.48 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.63 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 40

4-(1-Carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (10 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (500 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó cianato de potasio (790 mg) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó más cianato de potasio (790 mg) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante la noche. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (1.0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (523 mg, rendimiento: 88 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.53-1.67 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 4.92 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.0), 8.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

811

Ejemplo de referencia 41

4-(1-Carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 4-(1-carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.25 g), obtenido en el ejemplo de referencia 40, se le agregó polvo de estaño (2.47 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (20:1), para producir el compuesto del título (0.91 g, rendimiento: 81 %) como un sólido amorfo de color naranja claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.96 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 42

N-[4-(1-Carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-

carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina (907 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 41, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.45 ml) y diisopropiletilamina (0.88 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, se le agregó más clorosulfonilacetato de etilo (0.05 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (30:1 ~ 20:1), para producir el compuesto del título (809 mg, rendimiento: 57 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.83-1.99 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 43

N-[4-(1-Carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (322 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-

carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (809 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 42, y trifenilfosfina (610 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.36 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1), para producir el compuesto del título (1015 mg, rendimiento: 94 %) como un sólido amorfo amrillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.99 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.59 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.62 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.57 (4H, m).

Ejemplo de referencia 44

3-Cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una suspensión en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (0.33 ml) y trietilamina (1.09 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una

814

solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (1:1), para producir el compuesto del título (0.96 g, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.06-2.14 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.29 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.82 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.33 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 45

3-Cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (955 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 44, se le agregó polvo de estaño (1690 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano

(5:3), para producir el compuesto del título (737 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.08 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.33-3.45 (4H, m), 4.38 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 46

N-[3-Cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)anilina (737 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 45, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.33 ml) y piridina (0.39 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (3:2), para producir el compuesto del título (805 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo color de rosa.

816

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.26 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.10 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.31 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.62 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.42 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 47

N-[4-(1-Carbamoilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (296 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (805 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 46, y trifenilfosfina (560 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.33 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (20:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (835 mg, rendimiento: 79 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.96-2.09 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H,

d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.35 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 48

3-Cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

A una suspensión en piridina (30 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (3.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó 2-bromopiridina (1.25 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 150°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (1:2), para producir el compuesto del título (0.80 g, rendimiento: 20 %) como un sóldio amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.93-2.06 (2H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.71 (1H, d, J=8.5), 7.04 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.20 (1H, dd, J=5.0, 2.0), 8.32 (1H, d, J=3.0).

818

Ejemplo de referencia 49

3-Cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (40 ml) de 3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (796 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 48, se le agregó polvo de estaño (1420 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (1:1), para producir el compuesto del título (680 mg, rendimiento: 94 %) como un aceite de color púrpura rojizo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.34 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.59 (1H, dd, J=7.0, 5.5), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 7.47 (1H, m), 8.19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 50

N-[3-Cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina (680 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 49, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.32 ml) y piridina (0.36 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (1:1), para producir el compuesto del título (858 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido amorfo de color amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.58 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.48 (1H, m), 8.19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 51

N-[3-Cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (316 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-(2-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (858 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 50, y trifenilfosfina (590 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.35 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (10:1), para producir el compuesto del título (1100 mg, rendimiento: 98 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.61 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.61 (1H, dd, J=7.0, 5.0), 6.69 (1H, d, J=8.5), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.48 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 8.19 (1H, m).

Ejemplo de referencia 52

3-Cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

Se suspendieron en tolueno (30 ml), 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (2.72 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, 3-bromopiridina (2.01 g), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (0.32 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0.49 g) y t-butóxido de sodio (1.22 g), y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales insolubles se separaron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1), para producir el compuesto del título (1.56 g, rendimiento: 44 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.03-2.22 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.77 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.24 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=4.5, 1.5), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.36 (1H, d, J=3.0).

822

Ejemplo de referencia 53

3-Cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (30 ml) de 3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (1.54 g), obtenido en el ejemplo de referencia 52, se le agregó polvo de estaño (2.74 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1), para producir el compuesto del título (1.39 g, rendimiento: 99 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.92-2.11 (4H, m), 3.14 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 6.74 (1H, d, J=2.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.16 (1H, dd, J=8.5, 4.5), 7.21 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=4.5), 8.34 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 54

N-[3-Cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina (1.38 g), obtenida en el ejemplo de referencia 53, se le agregó a gotas sucesivamente una solución de clorosulfonilacetato de etilo (0.93 g) en diclorometano (5 ml) y piridina (0.37 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1), para producir el compuesto del título (1.61 g, rendimiento: 78 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.15 (4H, m), 3.24 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.56 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.18 (1H, dd, J=8.5, 4.0), 7.21-7.28 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.5), 8.10 (1H, d, J=4.0), 8.35 (1H,s).

Ejemplo de referencia 55

N-[3-Cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-

824

(E)-propen-1-ol (294 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-(3-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (840 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 54, y trifenilfosfina (630 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.38 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (97:3), para producir el compuesto del título (2060 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.16 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.49 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.60 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.44-7.71 (6H, m), 8.10 (1H, m), 8.35 (1H, m).

Ejemplo de referencia 56

3-Cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (3.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente 4-bromopiridina (2.50 g) y N-metilmorfolina (5.14 ml) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a

825

150°C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (30:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (1.27 g, rendimiento: 33 %) como un sólido amorfo de color amarillo oscuro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.98-2.14 (4H, m), 3.46-3.55 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.72 (2H, d, J=6.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.28 (2H, d, J=6.5), 8.32 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 57

3-Cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (50 ml) de 3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (1.26 g), obtenido en el ejemplo de referencia 56, se le agregó polvo de estaño (2.24 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El

826

residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (0.85 g, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.05 (4H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.65-3.73 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.54 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.69 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 8.25 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

Ejemplo de referencia 58

N-[3-Cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]anilina (854 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 57, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.40 ml) y piridina (0.45 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol

827

(5:1 ~ 2:1), para producir el compuesto del título (888 mg, rendimiento: 70 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.94-2.07 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.63 (1H, m), 6.72 (2H, dd, J=5.0, 1.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.25 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.43 (1H, d, J=2.5), 8.26 (2H, dd, J=5.0, 1.5).

Ejemplo de referencia 59

N-[3-Cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (327 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (887 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 58, y trifenilfosfina (620 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.36 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (20:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (637 mg, rendimiento: 55 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.97-2.07

(4H, m), 3.45 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.0), 4.65 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 6.70 (2H, d, J=6.5), 6.96 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.53 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=2.5), 8.27 (2H, d, J=6.5).

Ejemplo de referencia 60

3-Cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

A una solución en etanol (30 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (2.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó 2-cloropirimidina (1.12 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido cristalino separado se recogió por filtración para producir una mezcla del compuesto del título y 2-cloropirimidina. Posteriormente, a la mezcla se le agregó diclorometano y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.29 g, rendimiento: 39 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.51 (1H, t, J=5.0), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.32 (1H, d, J=3.0), 8.33 (2H, d, J=5.0).

Ejemplo de referencia 61

3-Cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (40 ml) de 3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (1.29 g), obtenido en el ejemplo de referencia 60, se le agregó polvo de estaño (2.28 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y hexano (2:1), para producir el compuesto del título (1.01 g, rendimiento: 86 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.37 (1H, m), 6.46 (1H, t, J=4.5), 6.53 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.74 (1H, d, J=3.0), 6.85 (1H, d, J=8.5), 8.30 (2H, d, J=4.5).

Ejemplo de referencia 62

N-[3-Cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]anilina (1.01 g), obtenida en el ejemplo de referencia 61, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.47 ml) y piridina (0.53 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (2:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1.29 g, rendimiento: 85 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.09 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.61 (1H, m), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, d, J=2.5), 8.32 (2H, d, J=4.5).

Ejemplo de referencia 63

N-[3-Cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.47 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-(2-pirimidil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.29 g), obtenido en el ejemplo de referencia 62, y trifenilfosfina (0.89 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.52 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (9:1), para producir el compuesto del título (1.59 g, rendimiento: 94 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.85-1.95 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.87 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.06 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.64 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.43 (1H, d, J=16.0), 6.48 (1H, t, J=4.5), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.34 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.50-7.55 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.5), 7.57 (1H, s), 8.31 (2H, d, J=4.5).

832

Ejemplo de referencia 64

3-Cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (20 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente bromhidrato de 3-(bromometil)piridina (1.08 g) y carbonato de potasio (1.08 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (25:1), para producir el compuesto del título (0.98 g, rendimiento: 72 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.56 (2H, s), 4.60 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 7.27 (1H, dd, J=8.0, 5.0), 7.68 (1H, d, J=8.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.52 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.56 (1H, d, J=1.5).

880
433

Ejemplo de referencia 65

3-Cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (50 ml) de 3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (980 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 64, se le agregó polvo de estaño (1670 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (874 mg, rendimiento: 98 %) como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.16 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=8.5), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=6.5), 8.55 (1H, s).

834

Ejemplo de referencia 66

N-[3-Cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]anilina (874 mg), obtenida en el ejemplo de referencia 65, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.39 ml) y piridina (0.44 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (20:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (770 mg, rendimiento: 60 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5), 7.69 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, d, J=3.5), 8.56 (1H, s).

835

Ejemplo de referencia 67

N-[3-Cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (275 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-(3-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (770 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 66, y trifenilfosfina (520 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.30 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (949 mg, rendimiento: 95 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.84-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.42 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.26 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.30 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.54 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.5), 8.51 (1H, dd, J=5.0, 1.5), 8.55 (1H, d, J=1.5).

¶36

Ejemplo de referencia 68

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina

A una solución en ácido acético (50 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (2.40 g), obtenido en el ejemplo de referencia 3, se le agregó polvo de zinc (5.60 g) en cuatro porciones con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:1), para producir el compuesto del título (1.99 g, rendimiento: 87 %) como un aceite de color naranja.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.80 (1H, d, J=9.0).

Ejemplo de referencia 69

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-cloroanilina (1.50 g), obtenida en el ejemplo

837

de referencia 68, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.74 ml) y piridina (0.56 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (1.19 g, rendimiento: 54 %) como un aceite rojo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.46 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.52 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 70

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.40 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]sulfamoilacetato de etilo (1.19 g), obtenido en el ejemplo de referencia 69, y trifenilfosfina (0.79 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.50 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por

838

cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (10:1), para producir el compuesto del título (1.20 g, rendimiento: 78 %) como un sólido amorfo rojo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.79-1.92 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.55 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.58 (4H, m).

Ejemplo de referencia 71

N-[4-(Piperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en etanol (15 ml) de N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1.25 g), obtenido en el ejemplo de referencia 70, se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (15 ml) a temperatura ambiente; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. Posteriormente, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1.10 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.76-1.88 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.32 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.59 (4H, m).

Ejemplo de referencia 72

N-[3-Cloro-4-[1-(4-piridilmetil)piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de N-[4-(piperidin-4-iloxi)-3-clorofenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (1.10 g), obtenido en el ejemplo de referencia 71, se le agregó sucesivamente bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (0.59 g) y carbonato de potasio (0.59 g), con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna

de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1), para producir el compuesto del título (0.97 g, rendimiento: 75 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.95 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.70 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=6.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.54 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5), 7.55 (1H, s), 8.54 (2H, d, J=6.0).

Ejemplo de referencia 73

2-(2-Bromoetil)piridina

A una solución de 2-piridinetanol (1.00 ml) en tetrahidrofurano (20 ml), se le agregó sucesivamente trifenilfosfina (3.51 g) y tetrabromuro de carbono (4.44 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó éter dietílico, y los materiales insolubles se separaron por filtración; la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice, usando como eluyente un solvente combinado de

hexano y acetato de etilo (1:3), para producir el compuesto del título (1.30 g, rendimiento: 78 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.34 (2H, t, J=7.0), 3.78 (2H, t, J=7.0), 7.15-7.23 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, m).

Ejemplo de referencia 74

3-Cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (30 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (1.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente 2-(2-bromoetil)piridina (1.30 g), obtenida en el ejemplo de referencia 73, y carbonato de potasio (1.21 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (1.57 g, rendimiento: 74 %) como un sólido amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.89-2.00 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.61 (1H,

m), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0), 8.53 (1H, d, J=5.0).

Ejemplo de referencia 75

3-Cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]anilina

A una solución en ácido acético (50 ml) de 3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]nitrobenceno (1.57 g), obtenido en el ejemplo de referencia 74, se le agregó polvo de estaño (2.58 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (5:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1.26 g, rendimiento: 87 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.82-1.94 (2H, m), 1.94-2.06 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.02 (2H, m), 4.15 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.81 (1H, d, J=8.5), 7.12 (1H, dd, J=7.5, 5.0), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.60 (1H, m), 8.52 (1H, d, J=5.0).

840
803

Ejemplo de referencia 76

N-[3-Cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]anilina (1.26 g), obtenida en el ejemplo de referencia 75, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.54 ml) y piridina (0.61 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo tres veces, y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (1.50 g, rendimiento: 82 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.97 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.40 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.17-7.24 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.5), 7.61 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=5.0).

Ejemplo de referencia 77

N-[3-Cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (40 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.52 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-[1-[2-(2-piridil)etil]piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.50 g), obtenido en el ejemplo de referencia 76, y trifenilfosfina (0.98 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.57 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (30:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (1.73 g, rendimiento: 89 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.86-1.98 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.03 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.43 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.93 (1H, d, J=9.0), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=4.5).

Ejemplo de referencia 78

3-Cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una solución en N,N-dimetilformamida (70 ml) de 3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)nitrobenceno (4.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 8, se le agregó sucesivamente bromuro de ciclopentilo (1.96 ml) y carbonato de potasio (3.23 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 7 horas. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó bromuro de ciclopentilo (0.70 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas más, y después a 120°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (30:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (2.35 g, rendimiento: 46 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37-1.48 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.65-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.30 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 79

3-Cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (50 ml) de 3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (2.35 g), obtenido en el ejemplo de referencia 78, se le agregó polvo de estaño (4.29 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. Posteriormente, al residuo obtenido se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo cinco veces. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (5:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1.97 g, rendimiento: 92 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48-1.61 (2H, m), 1.61-1.78 (4H, m), 1.86-2.02 (4H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.94 (2H, m), 4.29 (1H, m), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.73 (1H, d, J=2.5), 6.79 (1H, d, J=8.5).

947

Ejemplo de referencia 80

N-[3-Cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (40 ml) de 3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)anilina (1.97 g), obtenida en el ejemplo de referencia 79, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.94 ml) y piridina (1.08 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de diclorometano y metanol (25:1 ~ 10:1), para producir el compuesto del título (1.09 g, rendimiento: 37 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.38-1.62 (4H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.39 (1H, m), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.20 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.39 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 81

N-[3-Cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.39 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.09 g), obtenido en el ejemplo de referencia 80, y trifenilfosfina (0.77 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.45 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (1.30 g, rendimiento: 91 %) como un sólido amorfo de color pardo amarillento.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.40-1.61 (4H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 1.99-2.14 (2H, m), 2.40-2.68 (3H, m), 2.68-2.87 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.92 (1H, d, J=9.0), 7.31 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.48-7.55 (3H, m), 7.56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 82

Cetal etilénico de 1-t-butoxicarbonil-2-metil-4-piperidona

A una solución en acetona (100 ml) de cetal etilénico de 4-piperidona (9.6 g), se le agregó dicarbonato de di-t-butilo (16.0 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con éter dietílico y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el cetal etilénico de 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona (17.4 g) como un sólido amarillo pálido.

Posteriormente, a una solución en éter dietílico (200 ml) del cetal etilénico de 1-t-butoxicarbonil-4-piperidona arriba obtenido, se le agregó a gotas sucesivamente N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (13.0 ml) y una solución 1N de s-butil-litio en una mezcla de ciclohexano y hexano (88.0 ml) con agitación a –78°C, y la mezcla resultante se agitó a –30°C durante 30 minutos. Después de enfriar nuevamente a –78°C, a la mezcla de reacción se le agregó yoduro de metilo con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agitar, se vació gradualmente agua a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (9:1), para producir el compuesto del título (6.0 g, rendimiento: 34 %) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.23 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 4.47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 83

1-t-Butoxicarbonil-2-metil-4-piperidona

A una solución en acetona (150 ml) del cetal etilénico de 1-t-butoxicarbonil-2-metil-4-piperidona (6.00 g) obtenido en el ejemplo de referencia 82, se le agregó ácido p-toluenosulfónico monohidratado (4.40 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (2.40 g, rendimiento: 48 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=7.0), 1.49 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.70 (1H, m),

851

3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m).

Ejemplo de referencia 84

1-t-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-metilpiperidina

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1.30 g) en *tetrahidrofurano* (50 ml) se le agregó a gotas 1-t-butoxicarbonil-2-metil-4-piperidona (2.40 g), obtenida en el ejemplo de referencia 83, con agitación bajo enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó sulfato de sodio decahidratado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Después de eliminar por filtración los materiales insolubles, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:1), para producir un compuesto de polaridad baja (0.95 g, rendimiento: 39 %) y y un compuesto de polaridad alta (1.02 g, rendimiento: 42 %) del compuesto del título, separadamente, como productos oleosos amarillos.

Compuesto de polaridad alta: ^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=7.0), 1.30-1.40 (1H, m), 1.45-1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.85 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m).

852

Compuesto de polaridad baja: ^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, d, J=7.0), 1.46 (9H, s), 1.60-1.75 (3H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.80-3.85 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m).

Ejemplo de referencia 85

4-(1-t-Butoxicarbonil-2-metilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno

A una solución en diclorometano (60 ml) del compuesto de polaridad alta de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxi-2-metilpiperidina (1.02 g), obtenida en el ejemplo de referencia 84, 2-cloro-4-nitrofenol (0.83 g), y trifenilfosfina (1.62 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.97 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Debido al lento avance de la reacción, a la mezcla de reacción se le agregó sucesivamente trifenilfosfina (1.62 g) y azodicarboxilato de dietilo (0.97 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (4:1), para producir el compuesto del título (1.15 g, rendimiento: 76 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, d, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.87 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=9.0), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5),

8.32 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 86

3-Cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una suspensión en ácido fórmico al 90% (3.10 g) de 4-(1-t-butoxicarbonil-2-metilpiperidin-4-iloxi)-3-cloronitrobenceno (1.15 g), obtenido en el ejemplo de referencia 85, se le agregó formaldehído al 37% (2.50 g), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1), para producir el compuesto del título (0.80 g, rendimiento: 90 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, d, J=6.0), 1.64 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.00 (1H, m), 4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 8.30 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 87

3-Cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (20 ml) de 3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (800 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 86, se le agregó polvo de estaño (1700 mg) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. Posteriormente, al residuo obtenido se le agregó una solución acuosa saturada de carbonato de potasio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (690 mg, rendimiento: 96 %) como un aceite pardo rojizo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=6.0), 1.52 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.15 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.95 (1H, m), 6.50 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.72 (1H, d, J=3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 88

N-[3-Cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de la 3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)anilina (690 mg) obtenida en el ejemplo de referencia

87, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.40 ml) y piridina (0.25 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1 ~ 3:1), para producir el compuesto del título (800 mg, rendimiento: 73 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.26 (3H, m), 1.55-1.70 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 2.55-2.75 (3H, m), 2.80-3.30 (3H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0), 4.20 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 7.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.27 (1H, d, J=9.0), 7.29 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 89

N-[3-Cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (320 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(1,2-dimetilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (800 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 88, y trifenilfosfina (680 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.40 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (4:1) ~ solvente combinado de diclorometano y metanol (9:1)), para producir el compuesto del título (1100 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.14 (3H, d, J=6.0), 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.50-1.65 (1H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.95 (1H, m), 3.98 (2H, s), 4.21 (1H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

Ejemplo de referencia 90

Indolizin-7-ol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2.30 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le agregó a gotas indolizin-7-ona (2.80 g), que se preparó de 4,4-dietoxibutilamina y 1,3-acetonadicarboxilato de dietilo de acuerdo con el método que se describe en *Heterocycles*, 43, 1391 (1996), con agitación bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó sulfato de sodio decahidratado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Después de eliminar los materiales insolubles por filtración, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una

columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (4:1), para producir el compuesto del título (1.70 g, rendimiento: 59 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.24 (1H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.00-2.15 (3H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65 (1H, m).

Ejemplo de referencia 91

3-Cloro-4-metoximetoxianilina

A una solución de 2-cloro-4-nitrofenol (5.2 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le agregó sucesivamente cloruro de metoximetoxilo (2.7 ml) y trietilamina (5.0 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir 3-cloro-4-metoximetoxinitrobenceno (8.1 g) como un aceite amarillo.

Posteriormente, a una solución del 3-cloro-4-metoximetoxinitrobenceno arriba obtenido en un solvente combinado de acetona (100 ml) y agua (100 ml), se le agregó sucesivamente polvo de zinc (9.8 g) y cloruro de amonio (8.0 g) con agitación a temperatura ambiente, y la

mezcla resultante se agitó a 60°C durante 40 minutos. Después de agitar, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó al vacío y después el residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (5.4 g, rendimiento: 96 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 3.53 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.73 (1H, d, J=3.0), 6.98 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 92

N-(3-Cloro-4-metoximetoxifenil)sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 3-cloro-4-metoximetoxianilina (5.4 g), obtenida en el ejemplo de referencia 91, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (4.7 ml) y piridina (2.9 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1), para producir el

859

compuesto del título (8.0 g, rendimiento: 82 %) como un aceite pardo rojizo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 3.52 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 5.24 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, m).

Ejemplo de referencia 93

N-[3-Cloro-4-metoximetoxifenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (1.6 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-(3-cloro-4-metoximetoxifenil)sulfamoilacetato de etilo (3.4 g), obtenido en el ejemplo de referencia 92, y trifenilfosfina (3.2 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (1.9 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (19:1), para producir el compuesto del título (3.9 g, rendimiento: 81 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.51 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 5.25 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J=15.5, 6.5), 6.42 (1H, d, J=15.5), 7.20 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

860

Ejemplo de referencia 94

N-[3-Cloro-4-hidroxifenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de dietilo

A una solución del N-[3-cloro-4-metoximetoxifenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (3.9 g) obtenido en el ejemplo de referencia 93, en un solvente combinado de acetato de etilo (50 ml) y dioxano (50 ml), se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en dioxano (25 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (3.6 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 7.03 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

Ejemplo de referencia 95

N-[3-Cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (60 ml) de N-[3-cloro-4-hidroxifenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo (2.0 g), obtenido en el ejemplo de referencia 94, indolizin-7-ol (1.7 g), obtenido en el ejemplo de referencia 90, y trifenilfosfina (3.2 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (1.9 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Debido al lento avance de la reacción, a la mezcla de reacción se le agregó sucesivamente más trifenilfosfina (3.2 g) y azodicarboxilato de dietilo (1.9 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y metanol (2:1), para producir el compuesto del título (0.6 g) como un aceite de color naranja que contiene impurezas.

Ejemplo de referencia 96

N-(4-Metoximetoxifenil)sulfamoilacetato de etilo

A una solución de 4-metoximetoxianilina (20.9 g) en

862

diclorometano (400 ml), se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (18.0 ml) y piridina (33 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (28.0 g, rendimiento: 67 %) como un aceite pardo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0), 7.28 (2H, d, J=9.0).

Ejemplo de referencia 97

N-[3-(3-Cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-(4-metoximetoxifenil)-sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.53 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-(4-metoximetoxifenil)sulfamoilacetato de etilo (1.00 g), obtenido en el ejemplo de referencia 96, y trifenilfosfina (1.12 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.66 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (1.38 g, rendimiento: 94 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.37 (3H, t, J=7.0), 3.48 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.32 (2H, q, J=7.0), 4.49 (2H, d, J=6.0), 5.18 (2H, s), 6.25 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.06 (2H, d, J=9.0), 7.40 (1H, t, J=7.0), 7.41 (2H, d, J=9.0), 7.52 (1H, d, J=7.0), 7.54 (1H, d, J=7.0), 7.56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 98

N-[3-(3-Cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-(4-hidroxifenil)sulfamoilacetato de etilo

A una solución en acetato de etilo (120 ml) del N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-(4-metoximetoxifenil)sulfamoilacetato de etilo (10.7 g) obtenido en el ejemplo de referencia 97, se le agregó una solución 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (80 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:1), para producir el compuesto del título (9.1 g, rendimiento: 95 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (270MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.0), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.0), 6.39 (1H, d, J=16.0), 6.84 (2H, d, J=9.0), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.50 (2H, m), 7.54 (1H, s).

Ejemplo de referencia 99

N-[3-(3-Cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-(4-hidroxifenil)sulfamoilacetato de etilo (700 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 98, 4-hidroxi-1-metilpiperidina (410 mg), y trifenilfosfina (920 mg), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.55 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Debido al lento avance de la reacción, se le agregó más 4-hidroxi-1-metilpiperidina (410 mg), trifenilfosfina (920 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0.55 ml), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de acetato de etilo y

metanol (2:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (690 mg, rendimiento: 79 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.70-1.90 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.40 (1H, d, J=16.0), 6.90 (2H, d, J=9.0), 7.35-7.45 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=9.0), 7.45-7.55 (3H, m).

Ejemplo de referencia 100

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilnitrobenceno

A una solución en diclorometano (65 ml) de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (1.45 g), 2-trifluorometil-4-nitrofenol (1.38 g), que se preparó de 3-trifluorometilnitrobenceno de acuerdo con el método que se describe en *J. Org. Chem.*, 63, 4199 (1998), y trifenilfosfina (2.27 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (1.4 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente para producir el compuesto del título (2.28 g, rendimiento: 88 %) como un aceite amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.49 (9H, s), 1.88-1.99 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.83 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.41 (1H, dd,

J=9.0, 3.0), 8.53 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 101

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilnitrobenceno

A una suspensión del 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilnitrobenceno (2.45 g) obtenido en el ejemplo de referencia 100 en ácido fórmico al 90 % (8.80 g), se le agregó formaldehído al 37% (5.50 g), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1), para producir el compuesto del título (1.82 g, rendimiento: 95 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.53 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 4.68 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.51 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 102

4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilanilina

A una solución del 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilnitrobenceno (1.82 g) obtenido en el ejemplo de referencia 101 en etanol (30 ml), se le agregó paladio sobre carbono (0.18 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4.5 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 1:1), para producir el compuesto del título (1.55 g, rendimiento: 95 %) como un sólido pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.85-2.00 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 3.0), 6.83 (1H, d, J=8.5), 6.91 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 103

N-[4-(1-Metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilanilina (1.55 g) obtenida en el ejemplo de referencia 102, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.76 ml) y

piridina (0.91 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:1 ~ 5:1), para producir el compuesto del título (2.39 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 2.00-2.15 (2H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.15 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.55 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.62 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 104

N-[3-(3-Cianofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (500 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (1333 mg), obtenido en el ejemplo de referencia 103, y trifenilfosfina (990 mg), se le

agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.58 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (15:1), para producir el compuesto del título (755 mg, rendimiento: 43 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.47 (2H, d, J=6.5), 4.53 (1H, m), 6.23 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.50-7.60 (4H, m), 7.71 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 105

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno

A una solución de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (50.1 g) en N,N-dimetilacetamida (550 ml), se le agregó hidruro de sodio (10.5 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó a gotas una solución de 4-fluoronitrobenceno (42.2 g) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) con agitación a la misma temperatura, y la mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante la noche.

Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (13:7), para producir el compuesto del título (75.1 g, rendimiento: 93%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.43 (9H, s), 1.76 (2H, m), 1.91 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.65 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0), 8.15 (2H, d, J=9.0).

Ejemplo de referencia 106

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)anilina

A una solución en metanol (100 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)nitrobenceno (11.9 g), obtenido en el ejemplo de referencia 105, se le agregó paladio sobre carbono (1.9 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:1), para producir el compuesto del

título (10.7 g, rendimiento: 99 %) como un sólido rojo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.46 (9H, s), 1.71 (2H, m), 1.87 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.26 (1H, m), 6.63 (2H, d, J=8.5), 6.76 (2H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 107

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de la 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)anilina (4.39 g) obtenida en el ejemplo de referencia 106, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (2.4 ml) y piridina (2.4 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (4.96 g, rendimiento: 75 %) como un aceite rojo claro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.44 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5), 7.27 (2H, d, J=8.5).

872

Ejemplo de referencia 108

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (40 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.80 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (2.21 g), obtenido en el ejemplo de referencia 107, y trifenilfosfina (1.70 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (1.0 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (10:1), para producir el compuesto del título (2.15 g, rendimiento: 74 %) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.45 (1H, m), 4.47 (2H, d, J=6.0), 6.24 (1H, dt, J=15.5, 6.0), 6.40 (1H, d, J=15.5), 6.90 (2H, d, J=8.5), 7.39 (3H, m), 7.51 (2H, m), 7.55 (1H, s).

Ejemplo de referencia 109

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilnitrobenceno

A una solución en diclorometano (100 ml) de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (3.62 g), 2-metil-4-nitrofenol (2.55 g) y trifenilfosfina (5.25 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (3.2 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando diclorometano como eluyente para producir el compuesto del título (4.07 g) como un aceite amarillo claro que contiene impurezas.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.84 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.66 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=8.5), 8.07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 110

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilanilina

A una solución en metanol (40 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilnitrobenceno (4.07 g), obtenido en el ejemplo de referencia 109, se le agregó paladio sobre carbono (0.41 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se

filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (2.73 g, rendimiento general en dos pasos del ejemplo de referencia 109 al ejemplo de referencia 110: 53 %) como un aceite rojo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.17 (3H, s), 3.30 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.25 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.5, 2.5), 6.53 (1H, d, J=2.5), 6.68 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 111

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilanilina (1.63 g) obtenida en el ejemplo de referencia 110, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.86 ml) y piridina (0.81 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (1.84 g, rendimiento: 76 %) como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H,

85

s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.29 (2H, q, J=7.0), 4.48 (1H, m), 6.79 (1H, d, J=8.0), 7.12 (2H, m).

Ejemplo de referencia 112

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (40 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.64 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo (1.84 g), obtenido en el ejemplo de referencia 111, y trifenilfosfina (1.26 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.76 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (12:1), para producir el compuesto del título (1.90 g, rendimiento: 79 %) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.78 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.80 (1H, d, J=8.0), 7.24 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.0), 7.50 (1H, d, J=7.5), 7.52 (1H, d, J=8.0), 7.56 (1H, s).

Ejemplo de referencia 113

5-Nitrosalicilato de etilo

A una solución de ácido 5-nitrosalicílico (10.8 g) en etanol (100 ml), se le agregó ácido sulfúrico concentrado (92.0 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 7.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, ácido clorhídrico 0.5N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (10.7 g, rendimiento: 85 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (3H, t, J=7.0), 4.49 (2H, q, J=7.0), 7.09 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.79 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 114

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-etoxicarbonilnitrobenceno

A una solución de 1-t-butoxicarbonil-4-hidroxipiperidina (10.2 g), 5-nitrosalicilato de etilo (10.7 g) obtenido en el ejemplo de referencia 113 y trifenilfosfina (17.3 g) en diclorometano (200 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (10.4 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo;

la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:1), y el sólido amarillo obtenido se recogió por filtración usando hexano para producir el compuesto del título (12.3 g, rendimiento: 61 %) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.91 (4H, m), 3.58 (4H, m), 4.39 (2H, q, J=7.0), 4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.0), 8.32 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.69 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 115

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carboxinitrobenceno

A una solución en etanol (10 ml) del 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-etoxicarbonilnitrobenceno (1.0 g) obtenido en el ejemplo de referencia 114, se le agregó una solución acuosa de hidróxido de potasio (preparada disolviendo 0.2 g en 0.5 ml de agua) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (0.9 g, rendimiento: 96 %) como un

878

sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 4.87 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=9.0), 8.39 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.93 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 116

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilnitrobenceno

A una solución en diclorometano (20 ml) de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carboxinitrobenceno (0.9 g), obtenido en el ejemplo de referencia 115, se le agregó sucesivamente cloroformiato de isobutilo (0.3 ml) y trietilamina (0.4 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Además, a la mezcla de reacción se le agregó una solución de amoniaco al 28% (0.2 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1), para producir el compuesto del título (0.9 g, rendimiento: 98 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 4.81 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.0), 8.33 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 9.09 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 117

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilanilina

A una solución en metanol (80 ml) del 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilnitrobenceno (5.7 g) obtenido en el ejemplo de referencia 116, se le agregó paladio sobre carbono (0.6 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1), para producir el compuesto del título (4.8 g, rendimiento: 91 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.44 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.84 (1H, d, J=9.0), 7.50 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 118

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (80 ml) de la 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilanilina (4.8 g) obtenida en el

ejemplo de referencia 117, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (2.5 ml) y piridina (2.3 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1). El sólido de color naranja obtenido se recogió por filtración usando éter dietílico para producir el compuesto del título (3.7 g, rendimiento: 53 %) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.59 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 8.12 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 119

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (30 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.7 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]sulfamoilacetato de etilo (2.0 g), obtenido en el ejemplo de referencia 118, y trifenilfosfina (1.5 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.9 ml), con agitación bajo

enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:2), para producir el compuesto del título (2.5 g, rendimiento: 94 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.53 (2H, d, J=7.0), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 7.0), 6.42 (1H, d, J=16.0), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

Ejemplo de referencia 120

4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilanilina

A una solución en metanol (50 ml) del 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilnitrobenceno (2.28 g) obtenido en el ejemplo de referencia 100, se le agregó paladio sobre carbono (0.20 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Al cabo de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el

882

compuesto del título (1.69 g, rendimiento: 80 %) como un aceite rojo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.76-1.88 (4H, m), 3.43 (2H, m), 3.59 (2H, m), 4.46 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.83 (1H, d, J=9.0), 6.91 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 121

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de la 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilanilina (1.69 g) obtenida en el ejemplo de referencia 120, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (0.76 ml) y piridina (0.49 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (1.74 g, rendimiento: 73 %) como un aceite rojo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.34 (3H, t, J=7.0), 1.48 (9H, s), 1.83-1.94 (4H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.65 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.0), 7.52 (1H, dd, J=9.0, 2.5), 7.56 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 122

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (27 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (0.57 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo (1.74 g), obtenido en el ejemplo de referencia 121, y trifenilfosfina (1.07 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.65 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (12:1), para producir el compuesto del título (2.06 g, rendimiento: 93%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.82-1.92 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.48 (2H, d, J=6.5), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.98 (1H, d, J=7.5), 7.41 (1H, dd, J=8.0, 7.5), 7.52 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=9.0, 2.0), 7.72 (1H, d, J=2.0).

Ejemplo de referencia 123

3-Cloro-4-(tropan-3-iloxi)nitrobenceno

A una solución de 3-tropanol (6.7 g), 2-cloro-4-nitrofenol (8.2 g) y trifenilfosfina (16.1 g) en una mezcla de diclorometano (200 ml) y tetrahidrofurano (50 ml), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (9.7 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1), para producir el compuesto del título (8.5 g, rendimiento: 60 %) como un sólido amorfo amarillo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.65-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 4.68 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.0), 8.11 (1H, dd, J=3.0, 9.0), 8.28 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 124

3-Cloro-4-(tropan-3-iloxi)anilina

A una solución en ácido acético (500 ml) de 3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)nitrobenceno (8.5 g), obtenido en el ejemplo de referencia 123, se le agregó polvo de estaño (17.0 g) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de

agitar, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se neutralizó con una solución acuosa de carbonato de potasio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (3:1), para producir el compuesto del título (2.5 g, rendimiento: 32 %) como un sólido incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.95 (4H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.20-3.30 (2H, m), 4.23 (1H, m), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.5), 6.71 (1H, d, J=3.0) 6.81 (1H, d, J=8.5).

Ejemplo de referencia 125

N-[3-Cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)anilina (2.5 g), obtenida en el ejemplo de referencia 124, se le agregó a gotas sucesivamente clorosulfonilacetato de etilo (1.5 ml) y piridina (0.9 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (4:1), para producir el compuesto del título (3.5 g, rendimiento: 89 %)

como un sólido amorfo de color pardo claro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0), 1.95-2.05 (2H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 2.84 (3H, s), 3.89 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.0), 4.49 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.5), 7.25 (1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.45 (1H, d, J=2.5).

Ejemplo de referencia 126

N-[3-Cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-(E)-propen-1-ol (1.4 g), obtenido en el ejemplo de referencia 2, N-[3-cloro-4-(tropan-3-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (3.5 g), obtenido en el ejemplo de referencia 125, y trifenilfosfina (2.9 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (1.8 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (19:1 ~ 9:1), para producir el compuesto del título (1.3 g, rendimiento: 27 %) como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.55-1.65 (2H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.27 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.50 (1H, m), 6.21 (1H, dt,

J=6.5, 16.0), 6.41 (1H, d, J=16.0), 6.94 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50-7.60 (4H, m).

Ejemplo de referencia 127

3-(3-Cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol

A una solución en tetrahidrofurano (90 ml) de ácido 2-dietilfosfono-2-fluoroacético (4.35 g), que se preparó según el método descrito en *J. Organomet. Chem.*, 332, 1 (1987), se le agregó a gotas una solución 1.6 N de butil-litio en hexano (28 ml), con agitación a -78°C, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó a gotas una solución de 3-cianobenzaldehído (2.66 g) en tetrahidrofurano (10 ml) durante un intervalo de 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Posteriormente, la temperatura de la reacción se elevó 0°C y, después de agregar agua, la capa acuosa se separó por partición. La capa orgánica separada se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio dos veces. Estos extractos se combinaron con la capa acuosa arriba separada y se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado; después se extrajo cinco veces con éter t-butil-metilílico. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para producir el intermediario (3.47 g) como un sólido blanco.

Posteriormente, a una solución en diclorometano (10 ml) del

intermediario (1.15 g) arriba obtenido y trietilamina (0.92 ml), se le agregó clorocarbonato de etilo (0.63 ml) bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se evaporó al vacío. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y los materiales insolubles se separaron por filtración; el filtrado se evaporó al vacío. Adicionalmente, a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del residuo obtenido se le agregó una solución acuosa de borohidruro de sodio (preparada disolviendo 0.45 g en 5 ml de agua) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter t-butil-metílico. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (3:2), para producir el compuesto del título (0.33 g, rendimiento: 31 %) como un sólido incoloro.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 4.32 (2H, dd, J=12.5, 5.5), 5.82 (1H, d, J=37.5), 7.45 (1H, t, J=8.0), 7.53 (1H, d, J=8.0), 7.70 (1H, d, J=8.0), 7.81 (1H, s).

889

Ejemplo de referencia 128

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (20 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol (0.45 g), obtenido en el ejemplo de referencia 127, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo (1.12 g), obtenido en el ejemplo de referencia 107, y trifenilfosfina (0.80 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.48 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y acetato de etilo (15:1), para producir el compuesto del título (1.40 g, rendimiento: 92 %) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.35 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.74 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.0), 4.46 (1H, m), 4.54 (2H, d, J=15.0), 5.62 (1H, d, J=36.5), 6.92 (2H, d, J=9.5), 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=7.0), 7.63 (1H, d, J=8.0), 7.71 (1H, s).

Ejemplo de referencia 129

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propenil]sulfamoilacetato de etilo

A una solución en diclorometano (50 ml) de 3-(3-cianofenil)-2-fluoro-2-(Z)-propen-1-ol (0.80 g), obtenido en el ejemplo de referencia 127, N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]sulfamoilacetato de etilo (2.20 g), obtenido en el ejemplo de referencia 118, y trifenilfosfina (1.50 g), se le agregó a gotas azodicarboxilato de dietilo (0.86 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo; la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y después se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (1:4 ~ 1:2), para producir el compuesto del título (3.40 g, rendimiento cuantitativo) como un sólido amorfo amarillo pálido.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.36 (3H, t, J=7.0), 1.47 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0), 4.57-4.70 (3H, m), 5.65 (1H, d, J=36.5), 7.03 (1H, d, J=9.0), 7.38-7.74 (5H, m), 8.35 (1H, d, J=3.0).

891

Ejemplo de referencia 130

3-[3-[N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]amino]-1-(E)-propenil]benzonitrilo

El 3-cianocinamaldehído (0.64 g) obtenido en el ejemplo de referencia 1, la 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilanilina (1.36 g) obtenida en el ejemplo de referencia 117, y tamices moleculares 5A en polvo (5.06 g), se suspendieron en tolueno (30 ml) y la mezcla se puso en reflujo durante 2.5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró con celite, y el filtrado se evaporó al vacío para producir el derivado imina.

Posteriormente, a una suspensión en etanol (30 ml) del derivado imina arriba obtenido se le agregó sucesivamente borohidruro de sodio (0.31 g) y cloruro de cesio (0.32 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó más borohidruro de sodio (0.16 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de hexano y acetato de etilo (7:3 ~ 0:10), para producir el compuesto del título

892

(1.77 g, rendimiento: 92 %) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.47 (9H, s), 1.68-1.79 (2H, m), 1.98-2.17 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 3.99 (2H, d, J=5.5), 4.45 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=16.0, 5.5), 6.60 (1H, d, J=16.0), 6.75 (1H, dd, J=9.0, 3.0), 6.89 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=8.0), 7.49-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.0), 7.63 (1H, s).

Ejemplo de referencia 131

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-cianofenil)-2-(E)-propenil]metanosulfonamida

A una solución en diclorometano (15 ml) de 3-[3-[N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]amino]-1-(E)-propenil]-benzonitrilo (0.85 g), obtenido en el ejemplo de referencia 130, se le agregó a gotas sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (0.17 ml) y piridina (0.29 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó metanol (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:0 ~ 9:1), para producir el compuesto del título (1.01 g, rendimiento cuantitativo) como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.48 (9H, s), 1.74-1.85 (2H,

m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.23-3.32 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 4.46 (2H, d, J=6.5), 4.68 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.48 (1H, d, J=16.0), 7.02 (1H, d, J=9.0), 7.41 (1H, t, J=7.5), 7.49-7.57 (4H, m), 8.18 (1H, d, J=3.0).

Ejemplo de referencia 132

N-[4-(1-t-Butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]-N-[3-(3-clanofenil)-2-(E)-propenil]etanosulfonamida

A una suspensión en diclorometano (15 ml) de 3-[3-[N-[4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-iloxi)-3-carbamoilfenil]amino]-1-(E)-propenil]-benzonitrilo (0.92 g), obtenido en el ejemplo de referencia 130, se le agregó a gotas sucesivamente cloruro de etanosulfonilo (0.22 ml) y piridina (0.31 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al cabo de este tiempo, a la mezcla de reacción se le agregó adicionalmente cloruro de etanosulfonilo (0.04 ml) y piridina (0.16 ml), gota a gota, con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de agitar, a la mezcla de reacción se le agregó metanol (3 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando como eluyente un solvente combinado de diclorometano y metanol (10:0 ~ 9:1), para producir el compuesto del título (1.08 g, rendimiento: 90 %) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.42 (3H, t, J=7.5), 1.47 (9H,

s), 1.72-1.82 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 3.08 (2H, q, J=7.5), 3.22-3.31 (2H, m), 3.74-3.83 (2H, m), 4.48 (2H, d, J = 6.5), 4.66 (1H, m), 6.24 (1H, dt, J=16.0, 6.5), 6.44 (1H, d, J=16.0), 7.00 (1H, d, J=9.0), 7.39 (1H, t, J=7.5), 7.48-7.55 (4H, m), 8.16 (1H, d, J=3.0).

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Determinación de la actividad contra el factor X

La actividad contra el factor X se determinó de acuerdo con los métodos descritos por Hara y otros [*Thrombo. Haemost.*, 71, 314 (1994)], que se modificaron ligeramente. Se mezclaron S-2222, un substrato colorante (0.4 mM, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) y los compuestos de prueba, en solución amortiguadora de Tris clorhidrato (50 mM, pH: 8.4) conteniendo NaCl (0.9 %). A esta solución se le agregó factor Xa humano (0.25 unidades/ml, Cosmobio Co., Ltd.) y se inició la reacción. En el grupo de control, se agregó agua destilada a la solución amortiguadora de Tris en lugar del compuesto de prueba. La mezcla de reacción se incubó (en total: 0.1 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. Se determinó continuamente la absorbancia óptica de la mezcla de reacción a 405 nm con una lectora de microplacas de 96 cavidades (Modelo 550, Biorad), y se calculó el incremento de absorbancia como un indicador de la actividad del factor Xa. Para determinar la actividad contra el factor Xa de los compuestos de prueba, se calcularon las concentraciones de los compuestos de prueba para inhibir la actividad del

factor Xa en un 50% (CI_{50}).

Como resultado, los derivados de benzamidina de fórmula general (1) mostraron excelente acción inhibidora de la actividad de factor X de coagulación sanguínea activado. Los compuestos con valores de CI_{50} menores de 15 nM se listan en el cuadro 2. En este cuadro, el compuesto A indica diclorhidrato del ácido N-[4-[1-acetimidoil-4-piperidiloxi]fenil]-N-[2-(3-amidinofenoxi)etil]sulfamoil, que se describe en WO98/31661 (EP976722).

CUADRO 2

Compuestos de prueba	Acción inhibidora de la actividad del Factor Xa (CI_{50} (nM))
Compuesto del ejemplo 4	10
Compuesto del ejemplo 10	15
Compuesto del ejemplo 12	13
Compuesto del ejemplo 27	7.9
Compuesto del ejemplo 28	6.4
Compuesto del ejemplo 36	13
Compuesto del ejemplo 38	12
Compuesto del ejemplo 42	11
Compuesto del ejemplo 45	7.9
Compuesto del ejemplo 46	11
Compuesto del ejemplo 47	6.1
Compuesto del ejemplo 48	5.8
Compuesto del ejemplo 49	6.8
Compuesto del ejemplo 50	6.3
Compuesto del ejemplo 51	6.9
Compuesto del ejemplo 52	7.8
Compuesto del ejemplo 53	6.8
Compuesto del ejemplo 54	7
Compuesto del ejemplo 56	10
Compuesto del ejemplo 60	14
Compuesto del ejemplo 65	12

CUADRO 2 (Continuación)

Compuestos de prueba	Acción inhibidora de la actividad del Factor Xa (CI_{50} (nM))
Compuesto del ejemplo 66	8.3
Compuesto del ejemplo 67	15
Compuesto del ejemplo 68	15
Compuesto del ejemplo 72	9.8
Compuesto del ejemplo 77	12
Compuesto del ejemplo 78	11
Compuesto del ejemplo 79	15
Compuesto del ejemplo 80	11
Compuesto del ejemplo 83	13
Compuesto del ejemplo 86	15
Compuesto del ejemplo 87	13
Compuesto del ejemplo 89	11
Compuesto A	130

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Determinación de la actividad antitripsina

La actividad antitripsina se determinó de acuerdo con los métodos descritos por Taniuchi y otros [*Thromb. Haemost.*, 79, 543 (1998)], que se modificaron parcialmente. Se mezclaron S-2222, un substrato colorante (5 µl, concentración final: 0.4 mM, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) y el compuesto de prueba (5 µl), con solución amortiguadora de Tris clorhidrato (50 mM, 85 µl, pH: 8.4) conteniendo NaCl (0.9 %). A esta solución se le agregó tripsina de bovino (5 µl, concentración final: 0.25 µg-proteína/ml, Sigma) y se inició la reacción. En el grupo de control se agregó agua destilada a la solución amortiguadora de Tris en lugar del compuesto de

prueba. La mezcla de reacción se incubó (en total: 0.1 ml) a temperatura ambiente. Se determinó continuamente la absorbancia óptica a 405 nm con una lectora de microplacas de 96 cavidades (Modelo 550, Biorad), y se calculó el incremento de absorbancia durante 5 minutos, como un indicador de la actividad de tripsina. Para determinar la actividad antitripsina de los compuestos de prueba, se calcularon las concentraciones de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de tripsina en un 50% (CI_{50}). Los resultados se muestran en el cuadro 3.

CUADRO 3

Compuestos de prueba	Acción inhibidora de la actividad de tripsina (CI_{50} (nM))
Compuesto del ejemplo 27	540
Compuesto del ejemplo 28	650
Compuesto del ejemplo 42	7300
Compuesto del ejemplo 47	790
Compuesto del ejemplo 48	1200
Compuesto del ejemplo 49	860
Compuesto del ejemplo 50	1200
Compuesto del ejemplo 53	2100
Compuesto del ejemplo 54	2200
Compuesto del ejemplo 60	3100
Compuesto del ejemplo 65	2300
Compuesto del ejemplo 66	5600
Compuesto del ejemplo 72	4400
Compuesto del ejemplo 77	3700
Compuesto del ejemplo 78	5300
Compuesto del ejemplo 87	3500
Compuesto del ejemplo 89	2000

898

Ejemplo de formulación 1

Cápsulas duras

Se mezclan bien 50 mg del compuesto del ejemplo 27 en polvo, 128.7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa y 1.3 mg de estearato de magnesio, y la mezcla se pasa por un tamiz de malla 60. Cada cápsula se fabrica agregando el polvo tamizado en una cápsula dura de gelatina (no. 3) de 250 mg de peso.

Ejemplo de formulación 2

Tabletas

Se mezclan bien 50 mg del compuesto del ejemplo 27 en polvo, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa microcristalina y 1 mg de estearato de magnesio, y se fabrica una tableta de 200 mg de peso usando una tableteadora. Si se desea, la tableta se puede recubrir.

Ejemplo de formulación 3

Inyecciones

El compuesto del ejemplo 27 de 1.5% en peso se mezcla con propilenglicol al 10% en volumen, y el volumen de ajusta con agua destilada estéril para inyección a un volumen constante. La solución se esteriliza y se

899

fabrica como inyección.

APLICACION INDUSTRIAL

Los compuestos de fórmula general (1), y las sales y profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención, exhiben excelente actividad inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado, con baja toxicidad, y son útiles como remedios (particularmente como agentes preventivos o terapéuticos (particularmente como agentes terapéuticos) para enfermedades relacionadas con la coagulación sanguínea (por ejemplo enfermedades trombóticas tales como infarto cerebral, infarto de miocardio y trastornos circulatorios periféricos)).

Cuando los compuestos de fórmula general (1) o sus sales farmacológicamente aceptables de la presente invención se usan como agentes preventivos o terapéuticos para los trastornos arriba mencionados, se pueden administrar oralmente como formulaciones tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes, o de forma no oral como formulaciones tales como inyecciones o supositorios, mezclándolos si fuera necesario con un diluyente, excipiente, etc., farmacológicamente aceptable.

Las formulaciones se preparan por medio de métodos convencionalmente conocidos usando agentes aditivos tales como excipientes (por ejemplo excipientes orgánicos que incluyen derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón

tales como almidón de maíz, almidón de papa, α-almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; pululano; y excipientes inorgánicos que incluyen derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como fosfato ácido de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; sulfatos tales como sulfato de calcio), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas de ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y espermaceti; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; laurilsufatos tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio; silicatos tales como anhídrido silícico e hidrato silício; y los derivados de almidón arriba descritos), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, Macrogol y excipientes similares arriba descritos), desintegrantes (por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio entrelazada internamente; derivados de celulosa/almidón modificados químicamente tales como carboximetilalmidón, carboximetilalmidón de sodio, polivinilpirrolidona entrelazada), emulsionantes (por ejemplo arcilla coloidal como bentonita y vegum; hidróxidos de metal tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; agentes tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de calcio; agentes tensioactivos catiónicos

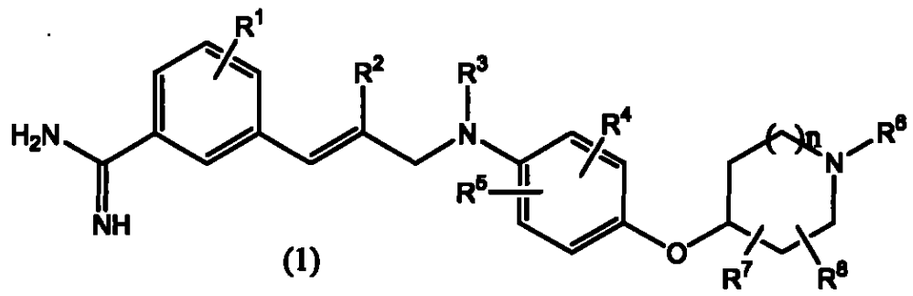
tales como cloruro de benzalconio; y agentes tensioactivos no iónicos tales como éteres de polioxietilenalquilo, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán y ésteres de ácido graso de sacarosa), estabilizadores (por ejemplo para-oxi benzoatos tales como parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico), saborizantes (por ejemplo los edulcorantes, acidificantes y saborizantes usados convencionalmente), y diluyentes, etc.

La cantidad de uso varía dependiendo del síntoma, edad, etc., del paciente. Por ejemplo, en el caso de administración oral, es conveniente administrar 1 mg (preferiblemente 10 mg) como límite inferior y 1000 mg (preferiblemente 500 mg) como límite superior por vez para un adulto, y de una a seis veces al día dependiendo del síntoma. En el caso de administración intravenosa, es conveniente administrar 0.5 mg (preferiblemente 5 mg) como límite inferior y 500 mg (preferiblemente 250 mg) como límite superior por vez para un adulto, y de una a seis veces al día dependiendo del síntoma.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general (1), o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo:



(1)

en donde: R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo hidroxilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, un grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo carboxialquilcarbonilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; R^4 y R^5 son los mismos o son diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un

átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo monoalquilcarbamoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo dialquilcarbamoilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono; R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo, un grupo carboxialquilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono, un grupo acilo alifático que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo acilo aromático que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo N-alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo iminoarilmetilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono; cada uno de R^7 y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o R^6 y R^7 tomados juntos, o R^7 y R^8 tomados juntos, forman un grupo alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono; y n representa 0, 1 o 2.

960
904

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque R^2 es un átomo de hidrógeno, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^3 es un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo que tiene de 3 a 13 átomos de carbono o un grupo carboxialquilsulfonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque R^3 es un grupo etoxicarbonilmetanosulfonilo o un grupo carboximetanosulfonilo, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^4 y R^5 son los mismos y diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un átomo de halógeno o un grupo carbamoilo, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

7.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque R^4 y R^5 son los mismos o

diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, o un grupo carbamoilo, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

8.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^6 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un heterociclo, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un heterociclo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminoalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo iminoarilmetilo que tiene de 7 a 11 átomos de carbono, o un grupo N-alquilformimidoilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^6 es un grupo metilo, etilo o isopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo bencilo o fenetilo, un grupo 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(3-piridil)etilo o 2-(4-piridil)etilo, un grupo fenilo, un grupo 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 5,6-dihidro-2H-[1,4]tiazin-3-ilo o 4-piridilo, un grupo formimidoilo, un grupo 1-iminopropilo, un grupo iminofenilmetilo o un grupo N-etilformimidoilo, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque cada uno de R^7 y R^8 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque R^6 y R^7 juntos o R^7 y R^8 juntos forman un grupo alquileno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque R^6 y R^7 juntos o R^7 y R^8 juntos forman un grupo etileno o trimetileno, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

13.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque n es 1, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho compuesto se selecciona de los siguientes compuestos, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable de los mismos: diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-

(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato de N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacetato de etilo; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-isopropilpiperidin-4-iloxi)-fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4-piridil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-ciclopentilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(indolizin-7-iloxi)fenil]sulfamoil-acético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-(1-formimidoilpiperidin-4-iloxi)fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(1-iminopropil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]-sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-metilfenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-trifluorometilfenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)piperidin-4-iloxi]-3-

trifluorometilfenil]sulfamoil-acético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-carbamoil-4-[1-(4,5-dihidro-3H-pirrol-2-il)-piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[4-[1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético; y diclorhidrato del ácido N-[3-(3-amidinofenil)-2-(E)-propenil]-N-[3-cloro-4-[1-(N-etilformimidoil)piperidin-4-iloxi]fenil]sulfamoilacético.

15.- Una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva para prevención o tratamiento de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

16.- Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con la coagulación sanguínea, caracterizada porque contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

17.- Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de embolia cerebral, caracterizada porque contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

18.- Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de infarto de miocardio, caracterizada porque contiene un

gos
909

compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

19.- Una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad circulatoria periférica caracterizada porque contiene un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

20.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con la coagulación sanguínea.

21.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de embolia cerebral.

22.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infarto de miocardio.

23.- El uso de un compuesto como el que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, para la preparación de un

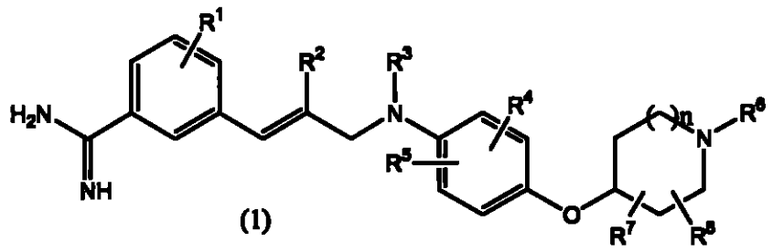
medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad circulatoria periférica.

5

907
911

RESUMEN DE LA INVENCION

Un derivado de benzamidina que tiene la fórmula general (1):



(1)

en donde: R^1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo hidroxilo; R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido opcionalmente, un grupo aralquilo, un grupo alquilcarbonilo sustituido opcionalmente, un grupo alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, o similares, cada uno de R^4 y R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o carbamoilo sustituido opcionalmente, o similares, R^6 representa un heteroanillo o similares, cada uno de R^7 y R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o similares, y n representa 0, 1 o 2; o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; el derivado de benzamidina y su sal tienen excelente acción inhibidora del factor X de coagulación sanguínea activado, y es útil como un medicamento para la terapia o prevención de una enfermedad de coagulación sanguínea.

EA

P03/1253F

912

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 03097569	No de Folio
		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	2	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte Final

915
909

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03097568 00000000 Folios: 909
Fecha (MMD): 2003-11-04 17:22:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 76,044
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2003

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534378	20/10/2003	$3,055,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C/O 01579-841-091-2

50
910 914

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03099568 0000000 Folios: 999
Fecha (AMD): 2003-11-04 17:22:11
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:
Fabian Palacio

Fecha: 4-11-2003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

44
915

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO
Apoderado
SANKIO COMPANY LIMITED

Oficio N° 01684

ASUNTO:	Radicación N°	03 - 97568
	Solicitud internacional	PCT/JP2002/03355
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13 FEB. 2004.

202057