SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CSA220438

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 08-95668

54. **TITULO** DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO

1/2.

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO OSAKA, JAPÓN

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.**

P06

Fs: 10-10-2008

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

PETITORIO

AS: 108.432

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-095668- -00000-0000
Fecha: 2008-09-10 16:38:36 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 534

FORMULARIO ÚNICO 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: **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.** Dirección: 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5418526, Japón. Nacionalidad o Domicilio: Japón Lugar de Constitución: Japón Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Shinya KUSUDA, Toshihiko NISHIYAMA, Kazuya HASHIMURA, Junya UEDA, Shiro SHIBAYAMA. **Dirección:** c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, 6188585, JP; c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, 6188585, JP; c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, 6188585, JP; c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka, 6188585, JP; c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 17-2, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki, 3004247, JP (Respectivamente). **Nacionalidad o Domicilio:** Japón (Respectivamente).	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/054684 Fecha 09-03-2007
Publicación Internacional No WO 2007/105637 A1 Fecha 20-09-2007

6 Título (54): **DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO**

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
JP	10-03-2006	2006-066451

9 Comprobante de pago No. 08 – 64, 569 **Fecha** 10-09-2008

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $ 501.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- [x] 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.
- [ ] 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.
- [x] Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
  Tarjeta de Propietarios
  Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

FIRMA:

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

108432

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-095668- -00000-0000

Fecha: 2008-09-10 16:38:36 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 534

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 64,569
FECHA : AGOSTO 13 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3257262	12/08/2008	13,958,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE [X] PCT/JP2007/054684 MODELO DE UTILIDAD [ ] DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO OSAKA, JAPÓN

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DERIVADO HETEROCICLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO.. CLASIFICACION

EXPEDIENTE No. FECHA DE SOLICITUD ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. FECHA DE CONCESION VIGENCIA DESDE HASTA

PRORROGA CAMBIO DE NOMBRE

TRASPASO A

INVENTOR (ES) SHINYA KUSUDA, TOSHIHIKO NISHIYAMA, KAZUYA HASHIMURA, JUNYA UEDA, SHIRO SHIBAYAMA.

OTROS

OFICINA DE COMUNICACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCIÓN _X_ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s): ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) Inventor(es): Shinya KUSUDA, Toshihiko NISHIYAMA, Kazuya HASHIMURA, Junya UEDA, Shiro SHIBAYAMA.

(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	2006-066451	10-03-2006	JP

FIGURA CARACTERÍSTICA
6 x 6 cm

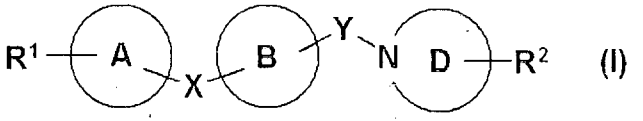
(85) Fecha inicio fase nacional: 10-10-2008
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-03-2007
No. de solicitud: PCT/JP2007/054684

(87) Publicación internacional:
Fecha: 20-09-2007
No. Publicación: WO 2007/105637 A1

(54) Titulo: DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO

(55) Reivindicaciones:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

CONTINUA AL RESPALDO ...

en donde R^1 representa (1)-$N(R^{1A})SO_2$-R^{1B}, (2)-$SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3)-$COOR^{1E}$, (4) -OR^{1F}, (5) -$S(O)_mR^{1G}$, (6) -$CONR^{1H}R^{1J}$, (7) -$NR^{1K}COR^{1L}$, (8) un grupo ciano, (9) un grupo nitro, (10) -$NR^{1M}R^{1N}$, (11) -$N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) -$N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) -$N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) -$N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) -$COR^{1GG}$, (16) -$c(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) -$C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2$-$R^{1PP}$, (18) -$C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) -$C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, ó (20) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es);

en donde m es 0, 1 ó 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} y R^{1CCC}, cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), siempre y cuando R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF}, o R^{1SS} y R^{1TT} puedan formar un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, y R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, o R^{1AAA} y R^{1BBB} puedan formar un grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de carbono, al cual se unen;

X y Y cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal;

anillo A y anillo B pueden ser los mismos o diferentes y representar un grupo heterocíclico o carbocíclico, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es);

anillo D representa un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); y

R^2 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo ciano, (4) un grupo hidroxilo, el cual puede protegerse, (5) un grupo amino, que puede tener un radical(es), (6) un grupo oxo, (7) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), o (8) =N-OR^6;

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo,

siempre y cuando R^1 y un radical de anillo A puedan formar un anillo que puede tener un radical(es);

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

13. una composición farmacéutica que contiene el compuesto presentado por fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud: 08-95668

(22) Fecha de solicitud: 10-09-2008

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
2006-066451 10-03-2006 JP

(85) Fecha inicio fase nacional: 10-10-2008
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 09-03-2007
No. de solicitud: PCT/JP2007/054684

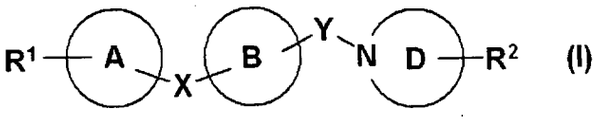
(51) Int Cl: A61K 31/4545; A61P 1/04; C07D 401/14

(71) Solicitante (s): ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(72) Inventor(es): Shinya KUSUDA, Toshihiko NISHIYAMA, Kazuya HASHIMURA, Junya UEDA, Shiro SHIBAYAMA.
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
(87) Publicación internacional
Fecha: 20-09-2007
No. publicación: WO 2007/105637 A1

(54) Titulo: DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO

(55) Reivindicaciones:

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde R^1 representa (1)-$N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$, (2)-$SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3)-$COOR^{1E}$, (4) -OR^{1F}, (5) -$S(O)_mR^{1G}$, (6) -$CONR^{1H}R^{1J}$, (7) -$NR^{1K}COR^{1L}$, (8) un grupo ciano, (9) un grupo nitro, (10) -$NR^{1M}R^{1N}$, (11) -$N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) -$N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) -$N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) -$N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) -$COR^{1GG}$, (16) -$c(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) -$C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$, (18) -$C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) -$C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, ó (20) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es);

en donde m es 0, 1 ó 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} y R^{1CCC}, cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), siempre y cuando R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF}, o R^{1SS} y R^{1TT} puedan formar un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, y R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, o R^{1AAA} y R^{1BBB} puedan formar un grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de carbono, al cual se unen;

X y Y cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal;

anillo A y anillo B pueden ser los mismos o diferentes y representar un grupo heterocíclico o carbocíclico, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es);

anillo D representa un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); y

R^2 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo ciano, (4) un grupo hidroxilo, el cual puede protegerse, (5) un grupo amino, que puede tener un radical(es), (6) un grupo oxo, (7) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), o (8) =N-OR^6;

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo,

siempre y cuando R^1 y un radical de anillo A puedan formar un anillo que puede tener un radical(es);

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

13. una composición farmacéutica que contiene el compuesto presentado por fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

108432

(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
2007 年9 月20 日 (20.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/105637 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	*A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)	*A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)	*A61P 31/18* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*C07D 401/14* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 419/14* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/054684

(22) 国際出願日: 2007 年3 月9 日 (09.03.2007)

(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2006-066451 2006 年3 月10 日 (10.03.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目１番５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 楠田 晋也 (KUSUDA, Shinya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西山 敏彦 (NISHIYAMA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 橋村 計哉 (HASHIMURA, Kazuya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 上田 純也 (UEDA, Junya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台１７番地２ 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目１４番６号 セルバ人形町６階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

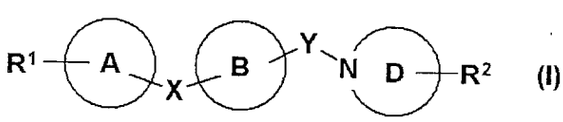
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, 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: NITROGENATED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING THE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



(I)

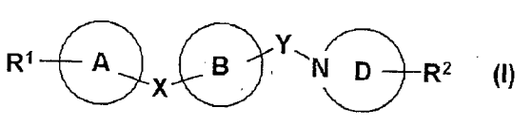
(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I), a salt or N-oxide of the compound, a solvate of the compound, salt or N-oxide, or a prodrug of the compound, salt, N-oxide or solvate, which can bind specifically to CCR5 and therefore is useful for the prevention and/or treatment of a CCR5-associated disease, such as an inflammatory disease (e.g., asthma, nephritis, nephropathia, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis), an immune-mediated disease (e.g., autoimmune disease, rejection after organ transplantation, immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis), an infectious disease (e.g., infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome), an allergic disease (e.g., atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis), suppression of ischemia-reperfusion injury, acute respiratory syndrome, shock associated with a bacterial infection, diabetes, cancer metastasis or the like. (I) wherein each symbol is as defined in the description.

[続葉有]

WO 2007/105637 A1

(57) 要約:

一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、CCR5に特異的に結合することから、CCR5介在性疾患、例えば、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。



(I)

(式中の記号は明細書中に記載の通り)。

明 細 書

含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤

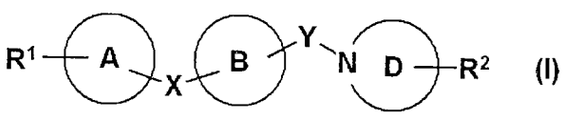
技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤に関する。

さらに詳しくは、本発明は、

(1)一般式(I)

[化1]



(I)

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

(2)一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するCCR5介在性疾患の予防および／または治療剤、および

(3)それらの製造方法に関する。

背景技術

[0002] ケモカインは、白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い内因性の塩基性タンパク質として知られている。現在、ケモカインは炎症ならびに免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると考えられている。

[0003] 血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、および細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動、集積して、一連の炎症や免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖や死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

[0004] 生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、大動脈－生殖原基－

中腎(aorta-gonad-mesonephros;AGM)領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。さらに、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、γδT細胞、NKT細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

[0005] ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。また、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

[0006] 例えば、移植臓器の拒絶反応、自己免疫疾患等においては、ケモカイン受容体であるCCR5が重要な役割を担っていることを示唆する、CCR5ノックアウトマウスを用いた動物モデルでの検討が報告されている(Transplantation, 2001年, 第72巻, 第7号, 1199-1205頁、Diabetes, 2002年, 第51巻, 第8号, 2489-2495頁、Journal of Virology, 2003年, 第77巻, 第1号, 191-198頁、Journal of Immunology, 2000年, 第164巻, 第12号, 6303-6312頁参照)。また、不活性型CCR5を発現するヒトと野生型CCR5を発現するヒトの、疾患に対する罹患のリスクや移植における移植片の生着期間等を比較した報告もある(The Lancet, 2001年, 第357巻, 1758-1761頁、Arthritis & Rheumatism, 1999年, 第42巻, 第5号, 989-992頁、The Lancet, 1999年, 第354巻, 1264-1265頁、European Journal of Immunogenetics, 2002年, 第29巻, 第6号, 525-528頁参照)。しかし、これらの報告においては、疾患へのCCR5の関与は示唆するものの、CCR5に拮抗する薬物の効果については言及されていない。

[0007] 現在、移植領域の疾患においては維持免疫抑制療法が行われており、その際、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンあるいはタクロリムス(FK506)が、各種免疫抑制薬(例えば、TOR(target of rapamycin)阻害薬であるシロリムス(ラパマイシン)、

非特異的抗炎症薬であるコルチコステロイド、抗増殖薬であるアザチオプリンおよびミコフェノレートモフェチル等)と併用して用いられるが、慢性拒絶反応や重篤な副作用がしばしば発現することから、既存の薬剤に比べてより長期的な移植片の生着と副作用を軽減した有用な免疫抑制薬が求められている。

[0008] また、自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療には、抗炎症薬や免疫機能を調節する薬剤(例えば、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用を有する非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)、ステロイド剤等)が用いられるが、その効果が強いものほど副作用も強く、また、これらの薬剤による治療は対症療法に過ぎず、疾患の根本的な治療には至らないことが示唆されている。

[0009] 一方、ヒト免疫不全ウイルス(以下、HIVと略記することがある。)感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群(以下、エイズまたはAIDSと略記することがある。)は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるCD4陽性細胞にHIVの感染が一度成立すると、HIVは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カポジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

[0010] 現在、エイズに対する各種の予防および/または治療方法としては、例えば、(1)逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の投与によるHIVの増殖抑制、(2)免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

[0011] HIVは、免疫系の中枢を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜タンパクCD4を利用することは、1985年より知られている(Cell, 52巻, 631頁(1985))。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際にかかわるCD4分子以外の因子の存在の可能性が示唆され

るようになった。

[0012] RANTES、MIP-1α、MIP-1βの受容体であるCCR5は、マクロファージ指向性(R5)HIVが感染する際に利用されることが発見された(Science, 272巻, 1955頁(1996))。

[0013] 従って、HIVとCCR5を奪い合うことのできるもの、あるいはHIVに結合し、該ウイルスがCCR5に結合できない状態にさせるものは、HIV感染阻害薬となり得るはずである。

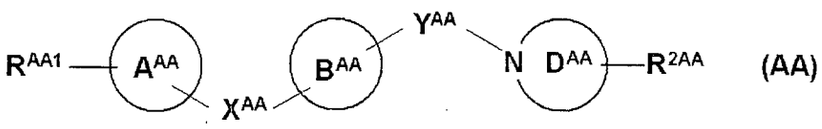
[0014] また、呼吸器合胞体(多核体)ウイルス(以下、RSVと略記することがある。)の感染においてもCCR5が利用されている可能性を示す報告もある。

さらに、動脈硬化斑においてCCR5が高発現しているとの報告もあり、心血管疾患の治療薬としても有用であると考えられる。

[0015] 以上から、ケモカイン(例えば、RANTES、MIP-1α、MIP-1β等)受容体、特にCCR5は、炎症、免疫疾患、感染症(例えば、HIV感染症、RSV感染症等)、および心血管疾患に深く関与していると考えられる。例えば、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器の拒絶反応(固形臓器移植片の拒絶、糖尿病における膵島細胞移植の拒絶、移植片対宿主病(GVHD(graft - versus - host disease))等)、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、RSV感染症等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、心血管疾患(動脈硬化症、虚血再灌流傷害の抑制等)、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等に関与していると考えられる。

[0016] 一般式(AA)

[化2]



(AA)

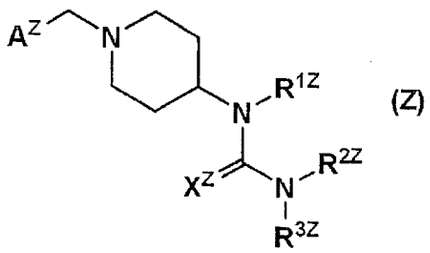
(式中、R^{AA1}は水素原子、または保護されていてもよい酸性基を表し、X^{AA}およびY^{AA}はそれぞれ独立して結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表し、環A^{AA}

および環B^{AA}は同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員同素環または複素環を表し、環D^{AA}は、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表し、R^{2AA}は(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)＝N－OR^{6AA}(R^{6AA}は、水素原子またはC1～4アルキルを表す。)を表す。)

で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグがCCR5に起因する疾患の治療および／または予防剤として有用である旨の報告がある(特許文献1参照)。

[0017] 一般式(Z)

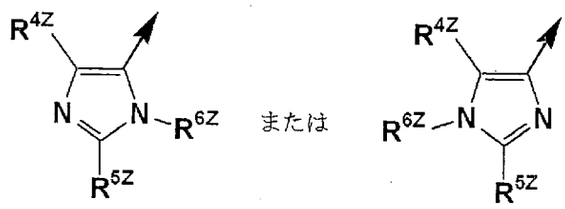
[化3]



(Z)

(式中、R^{1Z}は水素原子またはC1～12アルキル基を表し、R^{2Z}およびR^{3Z}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～12アルキル基を表し、X^Zは窒素原子または酸素原子を表し、A^Zは

[化4]



または

(式中、R^{4Z}は水素原子、C1～12アルキル基、C3～8シクロアルキル基、アリール、置換されたアリール、アリール－C(＝O)－、またはアリール－CH(OH)－を表し、R^{5Z}は水素原子、C1～12アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、またはCOR^Zを表し、R^{6Z}は水素原子、C1～12アルキル基、または置換されたC1～4アルキ

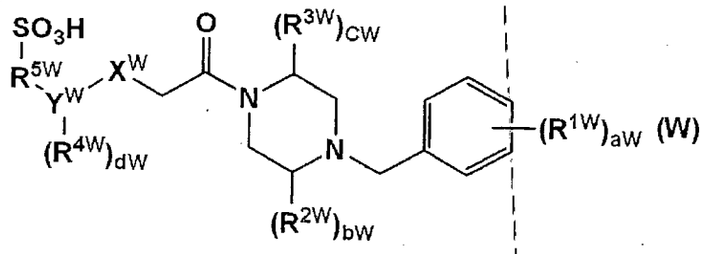
ル基を表す。)

を表す。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)

で示されるアミノピペリジン誘導体がケモカイン受容体阻害剤として有用である旨の報告がある(特許文献2参照)。

[0018] また、一般式(W)

[化5]



(式中、X^Wは−O−、−S−、$-CH_2-$または$-NR^{6W}-$を表し、Y^WはC6～10アリールまたはC2～9ヘテロアリールを表し、R^{1W}は水素原子、−OH、ハロゲン原子、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC1～8アルキル基等から選ばれ、R^{2W}およびR^{3W}は水素原子、オキソ基、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC1～8アルキル基等から選ばれ、R^{4W}は水素原子、−OH、ハロゲン原子、−CN等から選ばれ、R^{5W}はC1～8アルキル基を表し、aWは0～5を表し、bWは0～2を表し、cWは0～2を表し、およびdWは0～4を表す。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)

で示されるスルホン酸化合物、その薬理学的に許容される塩およびそのプロドラッグがCCR1の選択的な拮抗薬であることが開示されている(特許文献3参照)。

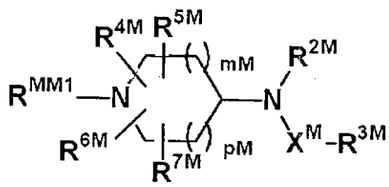
[0019] さらに、CCR5拮抗薬として、1−(4−ピリジル)−ピペラジン誘導体が開示されている(特許文献4参照)。

[0020] 一方、トリアザスピロ[5.5]ウンデカン誘導体化合物、それらの四級アンモニウム塩、それらのN−オキシドまたはそれらの薬理学的に許容される塩が、ケモカイン／ケモカイン受容体(CCR)の作用を制御することにより、各種炎症性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー疾患(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、

乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤として有用であることが報告されている(特許文献5参照)。

[0021] また、一般式(M)

[化6]



(M)

で示される化合物がケモカイン受容体活性のモジュレーターであることが記載されている(特許文献6参照)。

[0022] 特許文献1:国際公開第2004／080966号パンフレット

特許文献2:国際公開第02／079186号パンフレット

特許文献3:国際公開第02／102787号パンフレット

特許文献4:米国特許第6, 391, 865号明細書

特許文献5:国際公開第01／040227号パンフレット

特許文献6:国際公開第01／087839号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0023] CCR5拮抗作用を有する化合物は、CCR5介在性疾患の予防および／または治療薬として有用であるが、化合物の部分構造によっては、チトクロムP450(以下、CYPと略することがある。)等に代表される薬物代謝酵素阻害活性に起因する種々の副作用(例えば、肝障害等)を生じることが知られている。そこで副作用が少なく安全に使用できるCCR5拮抗薬の開発が切望されている。

課題を解決するための手段

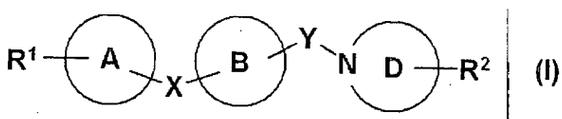
[0024] 本発明者らは、ケモカイン受容体、特にCCR5に拮抗する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式(I)で示される本発明化合物がCCR5に特異的に結

合することを見出し、さらに驚くべき事に、これら本発明化合物は、これまで知られていたCCR5拮抗薬で問題となっていたCYP等に代表される薬物代謝酵素等への影響が少なく、したがってCCR5拮抗薬として使用するにあたり肝障害等の副作用の生じる可能性が低く、極めて安全性が高いことを見出し、本発明を完成した。

[0025] すなわち、本発明は、

[1]一般式(I)

[化7]



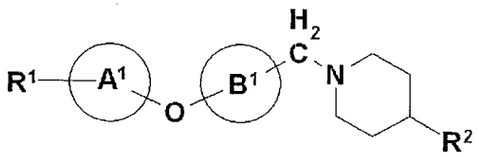
(I)

[式中、R^1は、(1)$-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$、(2)$-SO_2NR^{1C}R^{1D}$、(3)$-COOR^{1E}$、(4)$-OR^{1F}$、(5)$-S(O)_mR^{1G}$、(6)$-CONR^{1H}R^{1J}$、(7)$-NR^{1K}COR^{1L}$、(8)シアノ基、(9)ニトロ基、(10)$-NR^{1M}R^{1N}$、(11)$-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$、(12)$-N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$、(13)$-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$、(14)$-N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$、(15)$-COR^{1GG}$、(16)$-C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$、(17)$-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$、(18)$-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$、(19)$-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$、または(20)置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表し(基中、mは0、1または2を表し、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表す。ただし、R^{1C}とR^{1D}、R^{1H}とR^{1J}、R^{1M}とR^{1N}、R^{1Q}とR^{1R}、R^{1BB}とR^{1CC}、R^{1EE}とR^{1FF}またはR^{1SS}とR^{1TT}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R^{1HH}とR^{1JJ}、R^{1LL}とR^{1MM}、R^{1QQ}とR^{1RR}またはR^{1AAA}とR^{1BBB}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環を形成してもよいものとする。)、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表し、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員炭素環または複素環を表し、環Dは、さらに置換基を有して

いてもよい3～15員含窒素複素環を表し、R^2は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)＝N－OR^6(基中、R^6は、水素原子またはC1～4アルキル基を表す。)を表す。ただし、R^1と環Aの置換基が一緒になって置換基を有していてもよい環を形成してよいものとする。]で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ;

[2]一般式(Ia)

[化8]

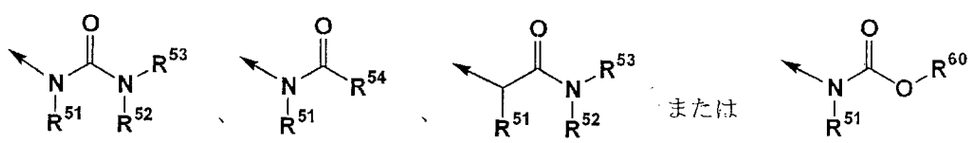


(Ia)

(式中、環A^1および環B^1は同一または異なって、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、他の記号は請求項1と同じ意味を表す。ただしR^2は、オキソ基、または＝N－OR^6(基中、R^6は、水素原子またはC1～4アルキル基を表す。)を表さないものとする。)で示される前記[1]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ;

[3]R^2が

[化9]



または

[式中、矢印はピペリジン環との結合位置を表し、R^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、(4)置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基、または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表し、R^{60}は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表す。]で

ある前記[2]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

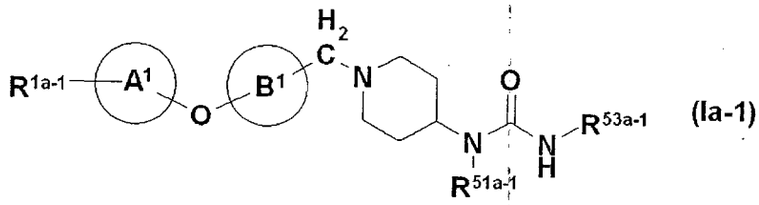
[4]R^{51}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}がそれぞれ独立して、(1)置換基を有していてもよいベンゼン環、(2)置換基を有していてもよいピリジン環、または(3)置換基を有していてもよいベンジル基を表し、R^{52}が水素原子を表す化合物である前記[3]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[5]置換基がハロゲン原子または置換基を有していてもよいC1～4アルキル基である前記[4]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[6]置換基がフッ素原子、塩素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基である前記[4]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[7]一般式(Ia－1)

[化10]



(Ia-1)

[式中、R^{1a-1}は－$CONR^{1H}R^{1J}$または－COR^{1GG}(式中、全ての記号は前記[1]と同じ意味を表す。)を表し、R^{51a-1}は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、R^{53a-1}は(1)置換基を有していてもよいベンゼン環、または(2)置換基を有していてもよいピリジン環を表し、他の記号は前記[2]と同じ意味を表す。]で示される前記[3]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[8]R^{1GG}が置換基を有していてもよい3～15員複素環基である前記[7]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[9]R^{1GG}が置換基を有していてもよい3～8員含窒素飽和複素環基である前記[8]記

載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[10]3～8員含窒素飽和複素環基がピペリジン、ピペラジン、またはモルホリン環である前記[9]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[11]N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－[1－({6－[4－(4－モルホリニルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－オキソ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、N－{1－[(6－{4－[(アミノスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N－[1－({6－[4－(6－メチル－1，1－ジオキシド－1，2，6－チアジアジナン－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－

ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(3－メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド、N－{4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]フェニル}シクロプロパンスルホンアミド、または4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(3－ヒドロキシ－3－メチルブチル)ベンゼンスルホンアミドである前記[1]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[12]5－{[(1－{[6－(4－アセチルフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(メチルカルバモイル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({6－[4－(ジメチルカルバモイル)フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({6－[4－(エチルカルバモイル)フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(4－モルホリニルカルボニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド、5－{[ブチル(1－{[2－メチル－6－(4－{[4－(トリフルオロメチル)－1－ピペリジニル]カルボニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]

アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミドまたは5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(2－ブチン－1－イル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミドである前記[7]記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ；

[13]前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

[14]ケモカイン受容体拮抗剤である前記[13]記載の医薬組成物；

[15]CCR5拮抗剤である前記[14]記載の医薬組成物；

[16]CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤である前記[15]記載の医薬組成物；

[17]CCR5介在性疾患が、感染症、免疫疾患、炎症性疾患および／または心血管疾患である前記[16]記載の医薬組成物；

[18]CCR5介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、呼吸器合胞体ウイルス感染症、移植臓器の拒絶反応、多発性硬化症、炎症性腸疾患および／または喘息である前記[16]記載の医薬組成物；

[19]前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR3拮抗薬、CXCR4拮抗薬、フュージョン阻害薬、HIVの表面抗原に対する抗体、HIVのワクチン、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド剤、消炎酵素剤、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNFα阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL－1阻害薬、IL－6阻害薬、インターフェロンγ作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、およびメタロプロテイナーゼ阻害薬から選択される1種以上の薬とを組み合わせてなる医薬；

[20]前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、そ

れらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5介在性疾患の予防および／または治療方法；

[21]CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用；および

[22] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法に関する。

発明の効果

[0026] 本発明化合物は、例えばケモカイン受容体拮抗作用、特にCCR5に特異的に結合し、CCR5拮抗薬として使用できる可能性があることから、CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。またCYP阻害活性を示さないことより薬物代謝酵素阻害に起因する種々の副作用を生じる可能性が低く、極めて安全に使用できる。

発明を実施するための最良の形態

[0027] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、(a)C1～15のアルキル基(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、sec－ブチル、tert－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基等)、(b)C3～8のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等)、(c)C2～10のアルケニル基(例えばビニル、アリル、2－メチルアリル、2－ブテニル、3－ブテニル、3－オクテニル基等)、(d)C2～10のアルキニル基(例えば、エチニル、2－プロピニル、3－ヘキシニル基等)、(e)C3～10のシクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等)、(f)C6～14のアリール基(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(g)C7～16のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)、(h)(C3～8のシクロアルキル)－(C1～4

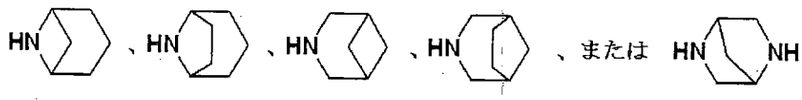
のアルキル)基(例えば、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1－メチル－1－シクロヘキシルメチル、またはシクロプロピルエチル基等)等が挙げられる。

[0028] R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}で示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「3～15員複素環」としては、「3～15員不飽和複素環」、「3～15員飽和複素環」が挙げられる。この「3～15員不飽和複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンプテリジンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、

ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。また、「3～15員飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼ

ピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、

[化11]



環等が挙げられる。

[0029] R^{1GG}が表す「置換基を有していてもよい3～8員含窒素飽和複素環」における「3～8員含窒素飽和複素環」としては、前記した「3～15員飽和複素環」のうち環内に少なくとも1個の窒素原子を含む3～8員飽和複素環が挙げられる。この「3～8員含窒素飽和複素環」としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン環等が挙げられる。

[0030] R^{1GG}が表す置換基を有していてもよい3～15員複素環基としてより好ましくは、置換基を有していてもよい3～8員含窒素飽和複素環であり、特に好ましくは、置換基を

有していてもよいアジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)、パーヒドロジアゼピン、モルホリン環が挙げられ、とりわけ好ましくは置換基を有していてもよいピペラジン、ピペリジンおよびモルホリン環である。

[0031] さらに、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」としては、例えば(1)ニトロ基、(2)水酸基、(3)オキソ基、(4)チオキソ基、(5)シアノ基、(6)カルバモイル基、(7)(a)水酸基、(b)アミノ基、(c)C1～4のアルコキシ基、(d)C1～8の炭化水素基等でモノまたはジ置換されたアミノ基(ここで、「C1～8の炭化水素基」とは、前記「炭化水素基」のうち炭素数が1～8個のものをいう。)、(e)カルボキシル基、(f)C1～6のアルコキシ－カルボニルから選ばれる基で1～2個置換されてもよいC1～8の炭化水素基等で1～2個置換されたアミノカルボニル基(例えば、N－メチルアミノカルボニル、N－エチルアミノカルボニル、N－プロピルアミノカルボニル、N－ブチルアミノカルボニル、N－シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N, N－ジメチルアミノカルボニル、N－ブチル－N－シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N－シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、N－(2－メトキシエチル)アミノカルボニル、N－(2－ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N－(2－アミノエチル)アミノカルボニル、N－[2－(N', N'－ジメチルアミノ)エチル]アミノカルボニル、N－(2－カルボキシエチル)アミノカルボニル、N－(2－メトキシカルボニルエチル)アミノカルボニル基等)(ここで、「C1～8の炭化水素基」とは、前記「炭化水素基」のうち炭素数が1～8個のものをいう。)、(8)カルボキシル基、(9)C1～6のアルコキシ－カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert－ブトキシカルボニル基等)、(10)スルホ基(－SO_3H)、(11)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(12)ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～6のアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキ

シ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ基等)、(13)フェノキシ基、(14)ハロゲノフェノキシ基(例えば、o－、m－またはp－クロロフェノキシ、o－、m－またはp－ブロモフェノキシ基等)、(15)C1～6のアルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、tert－ブチルチオ基等)、(16)フェニルチオ基、(17)C1～6のアルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル基等)、(18)C1～6のアルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル基等)、(19)アミノ基、(20)C1～6の低級アシルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ基等)、(21)炭化水素基でモノまたはジ置換されたアミノ基(この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表し、オキソ、任意の置換基(例えば炭化水素基等)で置換されていてもよいアミノ、カルバモイル、ハロゲン原子、水酸基等で置換されていてもよい。例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1－カルバモイル－2－シクロヘキシルエチルアミノ、N－ブチル－N－シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ基等)、(22)C1～8のアシル基(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、シクロヘキシルカルボニル基等)、(23)C6～10アリール－C1～4の低級アシル基(例えば、ベンゾイル、ベンジルカルボニル基等)、(24)(a)例えば、臭素、塩素、フッ素等のハロゲン原子、(b)オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい炭化水素基(この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル基等)、(c)ハロゲノフェノキシ基(例えば、o－、m－またはp－クロロフェノキシ、o－、m－またはp－ブロモフェノキシ基等)、および(d)オキソ等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む3～15員複素環基(例えば、チエニル、フリル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、キノリル、

イソキノリル、インドリル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、Ｎ－メチルピペラジニル、Ｎ－エチルピペラジニル基等）、（25）Ｃ1～10のハロアルキル基（例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロエチル基等）、（26）ヒドロキシイミノ基、（27）Ｃ1～4アルキルオキシイミノ基（例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ基等）、（28）Ｃ1～4アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノ基等）、（29）アリールスルホニルアミノ基（例えば、フェニルスルホニルアミノ、ｐ－トルエンスルホニルアミノ基等）、（30）環状アミノカルボニル基（例えば、１－アジリジニルカルボニル、１－アゼチジニルカルボニル、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、Ｎ－メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル基等）、（31）（a）水酸基、（b）アミノ基、（c）Ｃ1～4のアルコキシ基、（d）Ｃ1～8の炭化水素基等でモノまたはジ置換されたアミノ基、（e）置換基を有していてもよいＣ1～8の炭化水素基等で置換されたアミノカルボニル基（ここでの置換基としては、例えば、（a）水酸基、（b）アミノ基、（c）Ｃ1～4のアルコキシ基、（d）Ｃ1～8の炭化水素基等でモノまたはジ置換されたアミノ基、（e）カルボキシル基、（f）Ｃ1～6のアルコキシ－カルボニル基から選ばれる基等であり、1～2個置換されてもよい。）から選ばれる基で1～2個置換されたＣ1～8の炭化水素基（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アミノメチル、メトキシメチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル、カルバモイルメチル、Ｎ－メチルアミノカルボニルメチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノカルボニルメチル基等）（ここで、「Ｃ1～8の炭化水素基」とは、前記「炭化水素基」のうち炭素数が1～8個のものをいう。）、（32）（Ｃ1～4のアルコキシ）－（Ｃ1～4のアルキル）基（例えばメトキシエチル基等）、（33）Ｃ1～8のアシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ基等）、またはベンゾイルオキシ基、（34）アミジノ基、（35）イミノ基、（36）ハロゲンで置換されていてもよい炭素原子1～8のアシルアミノ基（例えば、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ基等）、（37）ベンズアミド基、（38）カルバモイ

ルアミノ基、(39)N－C1～4アルキルカルバモイルアミノ基(例えば、N－メチルカルバモイルアミノ、N－エチルカルバモイルアミノ、N－プロピルカルバモイルアミノ、N－イソプロピルカルバモイルアミノ、N－ブチルカルバモイルアミノ基等)、(40)N, N－ジ－C1～4アルキルカルバモイルアミノ基(例えば、N, N－ジメチルカルバモイルアミノ、N, N－ジエチルカルバモイルアミノ、N, N－ジプロピルカルバモイルアミノ、N, N－ジブチルカルバモイルアミノ基等)、(41)C1～3のアルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ基等)、(42)－B(OH)$_2$、(43)エポキシ基、(44)メルカプト基、(45)スルフィノ基、(46)ホスホノ基、(47)スルファモイル基、(48)C1～6のモノアルキルスルファモイル基(例えば、N－メチルスルファモイル、N－エチルスルファモイル、N－プロピルスルファモイル、N－イソプロピルスルファモイル、N－ブチルスルファモイル基等)、(49)ジ－C1～4アルキルスルファモイル基(例えば、N, N－ジメチルスルファモイル、N, N－ジエチルスルファモイル、N, N－ジプロピルスルファモイル、N, N－ジブチルスルファモイル基等)、(50)フェニルスルフィニル基、(51)フェニルスルホニル基、(52)アジド基、または(53)(a)水酸基、(b)アミノ基、(c)カルボキシル基、および(d)C1～6アルコキシ基等から選ばれる基で1～2個置換されてもよい炭化水素基(この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表す。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ビニル、エチニル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、2－ヒドロキシエチル、2－アミノエチル、2－カルボキシエチル、2－メトキシエチル、3－メトキシプロピル基等)等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」は、前記(1)から(53)から選ばれる1～10個の置換基を有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0032] R^{1GG}が表す「置換基を有していてもよい3～8員含窒素飽和複素環」における「置換基」としては、前記したR^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有

していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。

[0033] R^{1C}とR^{1D}、R^{1H}とR^{1J}、R^{1M}とR^{1N}、R^{1Q}とR^{1R}、R^{1BB}とR^{1CC}、R^{1EE}とR^{1FF}またはR^{1SS}とR^{1TT}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロアゼピン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、パーヒドロオキサゼピン、テトラヒドロチアジン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

[0034] R^{1C}とR^{1D}、R^{1H}とR^{1J}、R^{1M}とR^{1N}、R^{1Q}とR^{1R}、R^{1BB}とR^{1CC}、R^{1EE}とR^{1FF}またはR^{1SS}とR^{1TT}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～5個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0035] R^{1HH}とR^{1JJ}、R^{1LL}とR^{1MM}、R^{1QQ}とR^{1RR}またはR^{1AAA}とR^{1BBB}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい炭素環」における「炭素環」としては、C3～8のシクロアルキル基(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、シクロヘプチル等)、C3～10のシクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基等)等が挙げられる。

[0036] R^{1HH}とR^{1JJ}、R^{1LL}とR^{1MM}、R^{1QQ}とR^{1RR}またはR^{1AAA}とR^{1BBB}が、それらが結合する窒素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい炭素環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R

^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1J}
^{J}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1C}
^{CC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～5個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0037] R^1で示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「3～15員複素環」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「3～15員複素環」と、R^{1A}とR^{1B}、R^{1K}とR^{1L}、R^{1P}とR^{1Q}、R^{1S}とR^{1U}、R^{1AA}とR^{1BB}またはR^{1D}
^{D}とR^{1EE}が、一緒になって形成する環等が挙げられる。ここでのR^{1A}とR^{1B}、R^{1K}とR^{1L}、R^{1P}とR^{1Q}、R^{1S}とR^{1U}、R^{1AA}とR^{1BB}またはR^{1DD}とR^{1EE}が、一緒になって形成する環としては、例えば、1，2－チアジナン 1，1－ジオキシド、2－ピペリジノン、テトラヒドロ－2(1H)－ピリミジノン、1，2，6－チアジアジナン 1，1－ジオキシド、テトラヒドロ－2(1H)－ピリミジンチオン、イソチアゾリジン 1，1－ジオキシド、2－ピロリジノン、2－イミダゾリジノン、1，2，5－チアジアゾリジン 1，1－ジオキシド、2－イミダゾリジンチオン、1，2－チアゼパン 1，1－ジオキシド、2－アゼパノン、1，3－ジアゼパン－2－オン、1，2，7－チアジアゼパン 1，1－ジオキシド、1，3－ジアゼパン－2－チオン、2，5－ピペラジンジオン、1，4，3，5－オキサチアジアゼパン－2－オン 4，4－ジオキシド、1，4，3，5－オキサチアジアゼパン 4，4－ジオキシド環等が挙げられる。

[0038] R^1で示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していても

よい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0039] XおよびYで示される「主鎖の原子数1～3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～3のスペーサー」としては、例えば、$-CR^7R^8-$、$-NR^9-$、$-CO-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、および$-C(=N-OR^{10})-$（式中、R^7およびR^8はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル、$-OR^{11}$、ベンジルまたはフェニル基を表し、R^9は水素原子、C1～4アルキル、ベンジルまたはフェニル基を表し、R^{10}およびR^{11}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を表す。）から選ばれる1～3個の組み合わせからなる2価基等が挙げられる。ここで、R^7～R^{10}で示される「C1～4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、sec－ブチル、tert－ブチル基等が挙げられる。具体的には、例えば、$-CR^7R^8-$、$-NR^9-$、$-CO-$、$-O-$、$-S-$、$-C(=N-OR^{10})-$、$-NR^9CO-$、$-CONR^9-$、$-NR^9COCR^7R^8-$、$-CONR^9CR^7R^8-$（式中、R^7～R^{10}は前記と同じ意味を表す。）等が挙げられる。

[0040] 環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員炭素環または複素環」における「3～15員炭素環」としては、「C3～15の環状炭化水素」等が挙げられる。「C3～15の環状炭化水素」における「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4. 4]ノナン、スピロ[4. 5]デカン、スピロ[5. 5]ウンデカン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペン

タジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、さらに、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as－インダセン、s－インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプター2－エン、ビシクロ[3. 1. 1]ヘプター2－エン、ビシクロ[2. 2. 2]オクター2－エン等が挙げられる。

[0041] 環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員炭素環または複素環」における「3～15員複素環」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「3～15員複素環」と同じ意味を表す。

[0042] 環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい3～15員炭素環または複素環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい5～6員芳香環」における「5～6員芳香環」としては、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。

環Aおよび環Bで示される「置換基を有していてもよい5～6員芳香環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、$R^{1L}R^{1L}$、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1}

34

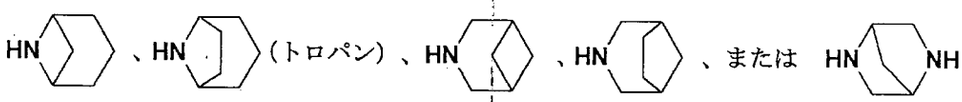
^{HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0043] 環Dで示される「さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子含み、さらに窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい複素環を表す。「3～15員含窒素複素環」としては、「3～15員含窒素不飽和複素環」、「3～15員含窒素飽和複素環」が挙げられる。

[0044] 「3～15員含窒素不飽和複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール

、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン等が挙げられる。また、「3～15員含窒素飽和複素環」としては、アジリジン、アゼチジン、アゾカン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、アゼパン(パーヒドロアゼピン)、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、

[化12]



(トロパン)、、、または

等が挙げられる。

[0045] 環Dで示される「さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換

基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0046] 環Dで示される「さらに置換基を有していてもよい5～10員含窒素複素環」における「5～10員含窒素複素環」としては、前記した環Dで示される「3～15員含窒素複素環」のうち、5～10員のものが挙げられ、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼパン、トロパン環等が挙げられる。

[0047] R^2で示される「保護されていてもよい水酸基」とは「保護基」によって保護されていてもよい「水酸基」を表し、水酸基の「保護基」としては、例えば、(1)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル等)、(c)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル等)および(d)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert－ブチル基等)、(2)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC6～10のアリール基(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(3)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル基等)、(4)ホルミル基、(5)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいC1～6のアルキル－カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル基等)、(6)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フ

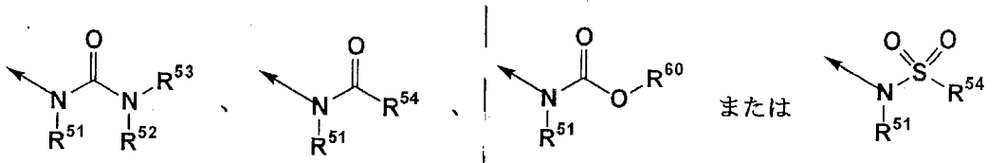
エニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC6～10のアリールーオキシカルボニル基(例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル基等)、(7)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC6～10のアリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフチルカルボニル基等)、(8)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいC7～12のアラルキルーカルボニル基(例えば、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル基等)、(9)(a)ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、フッ素等)、(b)C1～6のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル基等)、(c)C6～10のアリール(例えば、フェニル、ナフチル基等)、(d)C7～12のアラルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)および(e)ニトロ基等から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよいピラニルまたはフラニル基、(10)C1～4アルキルまたはフェニル基によって三置換したシリル基(例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tertーブチルジメチルシリル、tertーブチルジフェニルシリル基等)等が用いられる。

[0048] R^2で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」としては、置換基を有していてもよい炭化水素基、$-SO_2R^{201}$、$=NR^{202}$(基中、R^{201}およびR^{202}は置換基を有していてもよい炭化水素基を表す。)を表す。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。ここでのアミノ基の置換基は、置換可能な位置に1～2個有していてもよい

38

。置換基の数が2の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。さらに、R^2で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」は、

[化13]

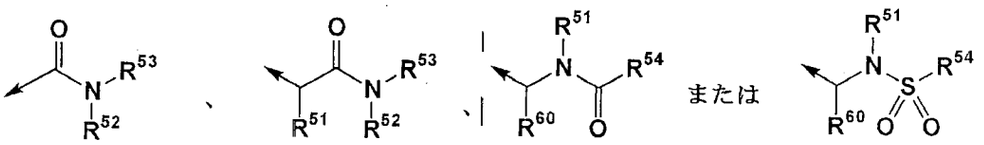


または

(式中、矢印は環Dとの結合位置を表し、R^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、(4)置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表し、R^{60}は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表す。)を表す。ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」はそれぞれR^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」と同じ意味を表す。また、「置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基」における「C1～4アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec－ブトキシまたはtert－ブトキシ基等が挙げられる。ここで、「置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基」、「置換基を有していてもよいフェノキシ基」および「置換基を有していてもよいベンジルオキシ基における「置換基」としては、例えば、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」等が挙げられる。

[0049] R^2で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。ここでの炭化水素基の置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。さらに、R^2で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、

[化14]



(式中、矢印は環Dとの結合位置を表し、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}は前記と同じ意味を表す)を表す。

[0050] R^2で示される「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」とは、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」と同じ意味を表す。ここでの複素環の置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0051] R^6で示される「C1～4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、sec－ブチル、tert－ブチル基等が挙げられる。

[0052] R^{51}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}で示される「置換基を有していてもよい芳香環」における「芳香環」とは、R^{51}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換基を有していてもよい3～15員複素環基」における「3～15員複素環基」のうち、芳香族性を有する単環、二環または三環式の、炭素環または複素環を表す。芳香族性を有する単環、二環または三環式炭素環としては、例えば、ベ

ンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。芳香族性を有する単環、二環または三環式複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β－カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。

[0053] R^{51}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}で示される「置換基を有していてもよい芳香環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。この置換基は、置換可能な位置に1～10個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっていてもよい。

[0054] R^1と環Aの置換基が一緒になって形成する「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば、3, 4－ジヒドロ－1H－2, 1, 3－ベンゾチアジアジン 2, 2－ジオキシド、1H－2, 1, 3－ベンゾチアジアジン 2, 2－ジオキシド、1H－2, 1, 3－ベンゾチアジアジン－4(3H)－オン 2, 2－ジオキシド、2, 4(1H, 3H)－キナゾリンジオン、3, 4－ジヒドロ－2(1H)－キナゾリノン、2(1H)－キナゾリノン、1－イソインドリノン、1H－イソインドール－1－オン、2, 3－ジヒドロ－1, 2－ベンズイソチアゾール 1, 1－ジオキシド、1, 2－ベンズイソチアゾール 1, 1－ジオキシド、3, 4－ジヒドロ－2H－1, 2－ベンゾチアジン 1, 1－ジオキシド、3, 4－ジヒドロ－1(2H)－イソキノリノン環等が挙げられる。

[0055] R^1と環Aの置換基が一緒になって形成する「置換基を有していてもよい環」における「置換基」としては、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」と同じ意味を表す。

[0056] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、α、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフ分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

[0057] 本発明において、

[化15]

はβ配置を表し、

[化16]

はα配置を表し、

[化17]

はα配置、β配置またはそれらの混合物を表す。混合物におけるα配置とβ配置の割合は限定されない。

[0058] [塩]

一般式(I)で示される化合物の塩には、非毒性塩や薬理学的に許容される塩等す

べてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性の低い、水溶性のものが好ましい。一般式(I)で示される化合物の適当な塩として、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩[無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)、有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等]が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で低毒性塩や薬理学的に許容される塩に変換される。

[0059] さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、R^0基(R^0基は、C1～8アルキル基(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、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等)、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基(例えば、ベンジル、フェニルエチル基等)を表す。)によって四級化されたものを表す。

[0060] また、塩には、N-オキシド体も含まれる。本発明化合物は任意の方法でN-オキシド体にすることができる。N-オキシド体とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が酸化されたものを表す。

[0061] [プロドラッグ]

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等によ

る反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物がカルボキシル基を有する場合、そのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1－{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メチルエステル化、1－{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件で、一般式(I)で示される化合物に変化されるものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I等)等で標識されていてもよい。

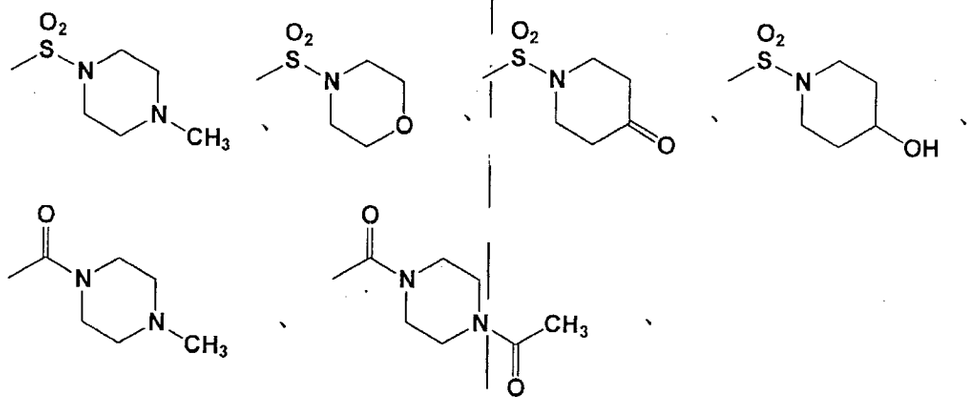
[0062] 本発明の化合物を表す一般式(I)において、R^1、X、Y、環A、環B、環DおよびR^2が表すそれぞれの定義はいずれも好ましい。以下に好ましい基を列記するが、ここで用いられる記号はすべて前記と同じ意味を表す。

[0063] R^1として好ましくは、例えば、$-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$、$-SO_2NR^{1C}R^{1D}$、$-S(O)_mR^1$

44

^{G}、$-CONR^{1H}R^{1J}$、$-NR^{1K}COR^{1L}$、$-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$、$-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$、$-COR^{1GG}$、$-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$、$-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$、$-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$等であり、より好ましくは、例えば、$-SO_2NR^{1C}R^{1D}$、$-CONR^{1H}R^{1J}$、$-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$、$-COR^{1GG}$等である。$R^{1A}$、$R^{1B}$、$R^{1C}$、$R^{1D}$、$R^{1E}$、$R^{1F}$、$R^{1G}$、$R^{1H}$、$R^{1J}$、$R^{1K}$、$R^{1L}$、$R^{1M}$、$R^{1N}$、$R^{1P}$、$R^{1Q}$、$R^{1R}$、$R^{1S}$、$R^{1T}$、$R^{1U}$、$R^{1AA}$、$R^{1BB}$、$R^{1CC}$、$R^{1DD}$、$R^{1EE}$、$R^{1FF}$、$R^{1GG}$、$R^{1HH}$、$R^{1JJ}$、$R^{1KK}$、$R^{1LL}$、$R^{1MM}$、$R^{1NN}$、$R^{1PP}$、$R^{1QQ}$、$R^{1RR}$、$R^{1SS}$、$R^{1TT}$、$R^{1AAA}$、$R^{1BBB}$および$R^{1CCC}$として好ましくは、例えば、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい3～15員複素環基等であり、R^{1C}とR^{1D}が結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環も好ましい。R^{1H}およびR^{1J}としては、C1～6アルキル基が好ましく、メチル、エチル基がより好ましい。特に好ましいR^1としては、例えば、$-SO_2NHCH_2CH_2OCH_3$、

[化18]



$-CONHCH_3$、$-CON(CH_3)_2$、$-NHSO_2NH_2$等である。

[0064] Xとして好ましくは、例えば、結合手、$-CR^7R^8-$、$-NR^9-$、$-CO-$、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-C(=N-OR^{10})-$等であり、より好ましくは、結合手、$-O-$、$-CH_2-$等であり、特に好ましくは、$-O-$等である。

[0065] Yとして好ましくは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン基等であり、より好ましくは、例えば、メチレン、エチレン基であり、特に好ましくはメチレン基である。

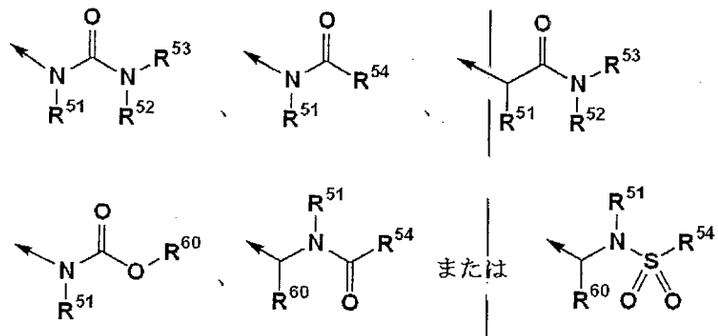
[0066] 環Aおよび環Bとして好ましくは、例えば、5～10員炭素環または複素環（前記した3～15員炭素環または複素環のうち、5～10員のものを表す。）等であり、より好まし

くは、例えば、5～10員不飽和炭素環または複素環（前記した3～15員炭素環または複素環のうち、5～10員不飽和炭素環または複素環を表す。）等であり、特に好ましくは、例えば、5～6員芳香環（例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環）等であり、最も好ましくは、例えばベンゼンまたはピリジン環等である。環Aおよび環Bの置換基として好ましくは、例えば、無置換、炭化水素基、アルコキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルカノイルアミド基等であり、より好ましくは、例えば、無置換、炭化水素基、アルコキシ基、ハロゲン原子等であり、特に好ましくは、例えば、無置換、塩素原子、メチルまたはメトキシ基等である。

[0067] 環Dとして好ましくは、例えば、5～10員含窒素複素環（前記した3～15員含窒素複素環のうち、5～10員のものを表す。）等であり、より好ましくは、例えば、トロパン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパンまたはピペラジン環等であり、特に好ましくは、例えば、ピペリジン環等である。環Dの置換基として、好ましくは、例えば、無置換、炭化水素基、モノ－C1～4アルキルアミノ基、ジ－C1～4アルキルアミノ基等であり、より好ましくは、例えば、無置換である。

[0068] R^2として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアミノ基等であり、その「置換基」として好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基である。より具体的に好ましいR^2は、例えば、

[化19]

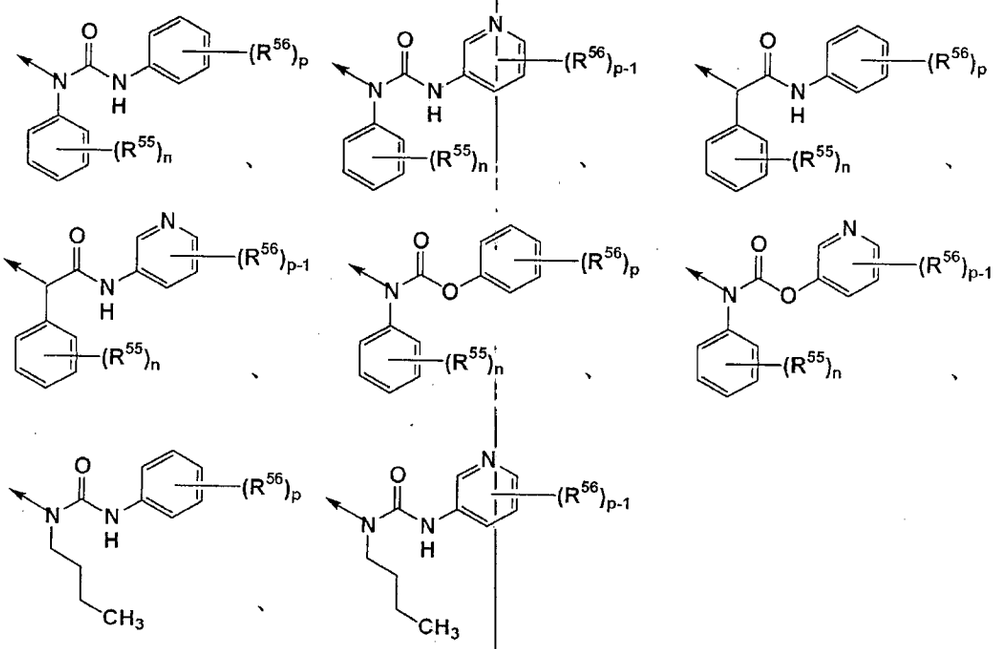


（式中、矢印は環Dとの結合位置を表し、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}は前記と同じ

46

意味を表す。)等である。ここで、R^{51}、R^{53}、R^{54}またはR^{60}として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい3～15員複素環基等であり、より好ましくは、置換基を有していてもよいC1～15のアルキル基、置換基を有していてもよい芳香環または置換基を有していてもよいベンジル基であり、特に好ましくは、ブチル基、プロピル基、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいベンジル基である。また、R^{52}として好ましくは、水素原子である。特に好ましいR^2としては、例えば、

[化20]



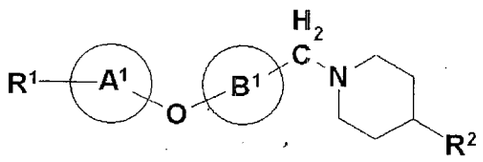
(R^{55}またはR^{56}は、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}において定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」または「置換基を有していてもよい3～15員複素環」における「置換基」を表し、nまたはpは0～5を表し、p－1は0～4を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)等であり、ここで、R^{55}として好ましくは、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子等であり、特に好ましくは、メチル基、塩素原子またはフッ素原子である。R^{56}とし

て好ましくは、例えば、ハロゲン原子、カルバモイルまたはC1～8の炭化水素基等で置換されたアミノカルボニル基等であり、より好ましくは、例えば、フッ素原子、塩素原子、メチル基、カルバモイル、N－メチルアミノカルボニル基等であり、特に好ましくは、フッ素原子、カルバモイル基であり、n、p－1として好ましくは、0～2である。pとして好ましくは0～3であり、より好ましくは2～3である。

[0069] 本発明においては、前記した好ましい基、好ましい環の組み合わせを含む一般式(I)の化合物が好ましい。

[0070] 例えば、環Aおよび環Bがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、Xが－O－を表し、環Dがピペリジン環、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Ia)

[化21]



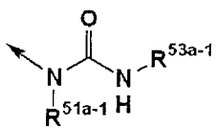
(Ia)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、

[0071] R^1が$-CONR^{1H}R^{1J}$または$-COR^{1GG}$[式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。]を表し、環Aおよび環Bがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、Xが－O－を表し、環Dがピペリジン環を表し、Yがメチレン基を表し、R^2が

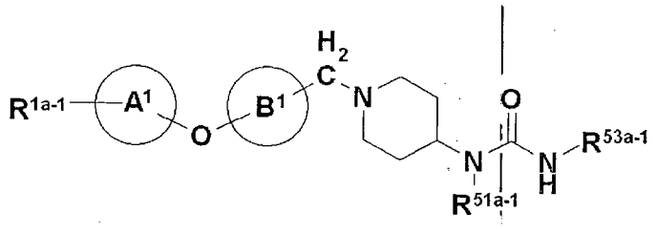
[化22]



[式中、矢印はピペリジン環との結合位置を表し、R^{51a-1}は置換基を有していてもよい炭化水素基(該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記したR^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}が表す「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表す。)を表し、R^{53a-1}は(1)置換基を有していてもよいベンゼン環(該「置換基を有していてもよいベ

ンゼン環」は前記したR^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}が表す「置換基を有していてもよいベンゼン環」と同じ意味を表す。)、または(2)置換基を有していてもよいピリジン環(該「置換基を有していてもよいピリジン環」は前記したR^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}が表す「置換基を有していてもよいピリジン環」と同じ意味を表す。)を表す。]である化合物、すなわち、一般式(Ia－1)

[化23]



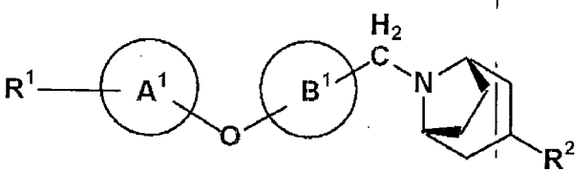
(Ia-1)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、

[0072] 環Aおよび環Bがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、Xが－O－を表し、環Dがトロパン環、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Ib)

[化24]



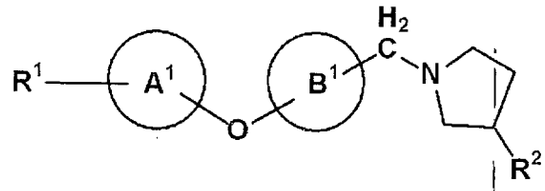
(Ib)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、

[0073] 環Aおよび環Bがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、Xが－O－を表し、環Dがピロリジン環、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Ic)

[化25]



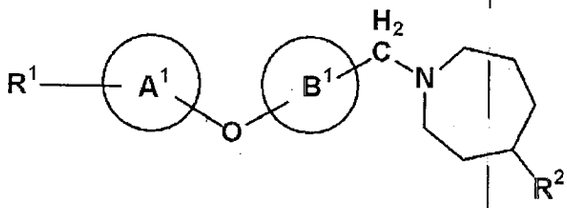
(Ic)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、

[0074] 環Aおよび環Bがさらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、Xが－O－を表し、環Dがアゼパン環、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(Id)

[化26]



(Id)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

[0075] また、実施例に記載された化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが好ましい。より好ましくは、N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－[1－({6－[4－(4－モルホリニルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－オキソ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}

ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、N－{1－[(6－{4－[(アミノスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N－[1－({6－[4－(6－メチル－1，1－ジオキシド－1，2，6－チアジアジナン－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(3－メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド、N－{4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]フェニル}シクロプロパンスルホンアミド、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(3－ヒドロキシ－3－メチルブチル)ベンゼンスルホンアミド、5－{[(1－{[6－(4－アセチルフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(メチルカルバモイル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({6－[4－(ジメチルカルバモイル)フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カル

バモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({6－[4－(エチルカルバモイル)フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド、または5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド、5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド、5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(4－モルホリニルカルボニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド、5－{[ブチル(1－{[2－メチル－6－(4－{[4－(トリフルオロメチル)－1－ピペリジニル]カルボニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド、および5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(2－ブチン－1－イル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ等が挙げられる。

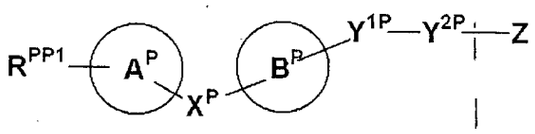
[0076] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版)(Richard C. Larock著, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を適宜改良し、組み合わせて製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の塩として記載したものが用いられる。

[0077] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、環Dと隣接するスペーサーが$-CH_2-$

、－CO－または－SO_2－である化合物は、一般式(1)

[化27]

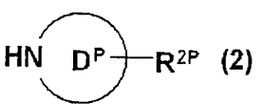


(1)

(式中、Zは水酸基または脱離基(例えば、ハロゲン原子、p－トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を表し、Y^{1P}は結合手または主鎖の原子数1または2のスペーサーを表し、Y^{2P}は－CH_2－、－CO－または－SO_2－を表し、R^{PP1}、X^P、環A^P、環B^Pは、各々R^1、X、環A、環Bと同じ意味を表す。ただし、R^{PP1}、X^P、Y^{1P}、Y^{2P}、環A^P、環B^Pがカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

で示される化合物と一般式(2)

[化28]



(2)

(式中、R^{2P}、環D^Pは、各々R^2、環Dと同じ意味を表す。ただし、R^{2P}、環D^Pがカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

で示される化合物をアルキル化、アミド化またはスルホンアミド化反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0078] このアルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)中、アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等)およびヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウム存在下または非存在下、約0～150℃の温度で行なわれる。

[0079] アミド化反応は公知であり、例えば、

(1)酸ハライドを用いる方法、

(2)混合酸無水物を用いる方法、

(3)縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

[0080] これらの方法を具体的に説明すると、

(1)酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、酸ハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド等)と約－20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、約0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ水溶液(炭酸水素ナトリウム水溶液または水酸化ナトリウム水溶液等)を用いて、アミンと約－78～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

[0081] (2)混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロライド、p－トルエンスルホニルクロライド、メタンスルホニルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、約0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0082] (3)縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1，3－ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1－エチル－3－[3－(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1，1'－カルボニルジイミダゾール(CDI)、2－クロロ－1－メチルピリジニウムヨウ素、1－プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1－ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt)を用いるか用いないで、約0～4

0℃で反応させることにより行なわれる。

[0083] これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

[0084] スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルメチルエーテル等)中または無溶媒で、スルホニルハライド化剤(オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等)と約－20℃～還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基(ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと約0～40℃で反応させることにより行なわれる。

[0085] カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基等が挙げられる。

[0086] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1－エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2－テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p－メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2，2，2－トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

[0087] アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1－メチル－1－(4－ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9－フルオレニルメトキシカルボニル基(Fmoc)、ベンジル(Bn)基、p－メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2－(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

[0088] メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル(MOM)基、2－テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。

[0089] カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。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(Protective Groups in Organic Synthesis) (T. W. Greene著, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載されたものが用いられる。

[0090] 保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行なうことができる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、

(2)酸性条件下における脱保護反応、

(3)加水素分解による脱保護反応、

(4)シリル基の脱保護反応、

(5)金属を用いる脱保護反応、

(6)金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

[0091] これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、約0～40℃の温度で行なわれる。

[0092] (2)酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等)中、有機酸(酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸等)、または無機酸(塩酸、硫酸等)もしくはこれらの混合物(臭化水素／酢酸等)中、約0～100℃の温度で行なわれる。

[0093] (3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エ

チル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム－炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、約0～200℃の温度で行なわれる。

[0094] (4)シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、アセトニトリル等)中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、約0～40℃の温度で行なわれる。

[0095] (5)金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0～40℃の温度で行なわれる。

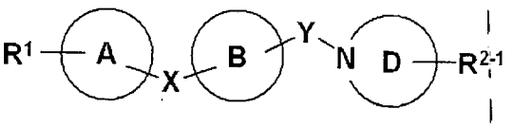
[0096] (6)金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2－エチルヘキサン酸等)および／または有機酸塩(2－エチルヘキサン酸ナトリウム、2－エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、約0～40℃の温度で行なわれる。

[0097] また、上記以外にも、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(Protective Groups in Organic Synthesis)(T. W. Greene著, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0098] 当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

[0099] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R^2が置換基を有していてもよいアミノ基である化合物、すなわち、一般式(I－a)

[化29]

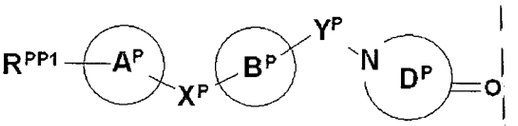


(I-a)

(式中、R^{2-1}は、置換基を有していてもよいアミノ基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(3)

[化30]

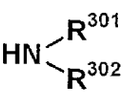


(3)

(式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表す。)、

で示される化合物と一般式(4)

[化31]



(4)

(式中、R^{301}およびR^{302}は、同じでも異なっていてもよく、水素原子もしくは前記の「置換基を有していてもよいアミノ基」における「置換基」と同じ意味を表し、その他の記号は、前記と同じ意味を表す。ただし、R^{301}およびR^{302}がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

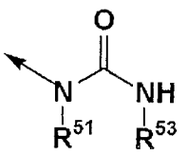
で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

[0100] 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等)中、三級アミン(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下または非存在下、酢酸の存在下または非存在下、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)を加え、約0～40℃の温度で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

[0101] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、R^2が

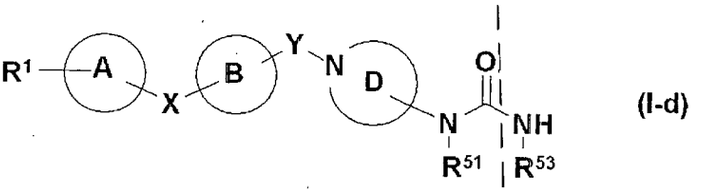
[化32]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

である化合物、すなわち、一般式(I－d)

[化33]

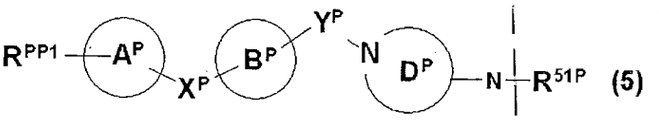


(I-d)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(5)

[化34]



(5)

(式中、R^{51P}はR^{51}と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。ただし、R^{51P}がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

で示される化合物と、一般式(6)

[化35]

R^{53P}—COOH (6)

(式中、R^{53P}はR^{53}と同じ意味を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。ただし、R^{53P}がカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基を含有している場合、それらの基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)

で示される化合物を反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

[0102] この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(N, N－ジメチルホルムアミド、トルエン

、テトラヒドロフラン等)中、ジフェニルホスホリルアジド存在下、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)を用いて、約20～120℃で行なわれる。

保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

[0103] また、一般式(I－d)で示される化合物は、一般式(5)で示される化合物と、一般式(7)

[化36]

R^{53P}—NH_2 (7)

(式中、記号は前記と同じ意味を表す。)

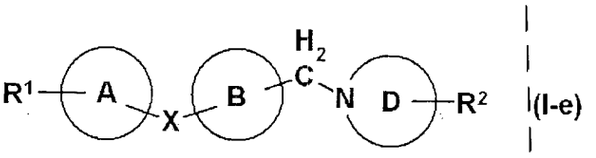
で示される化合物をウレア化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

[0104] この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン、N, N－ジメチルホルムアミド等)中、トリホスゲン存在下、塩基(トリエチルアミン等)を用いて、約0～40℃で行なわれる。また、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、N, N－ジメチルホルムアミド)中、1, 1'－カルボニルビス－1H－イミダゾール(CDI)存在下、塩基(トリエチルアミン、N－メチルモルホリン等)を用いるか、用いないで、約0～80℃で行われる。

[0105] 保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Yがメチレン基である化合物、すなわち、一般式(I－e)

[化37]

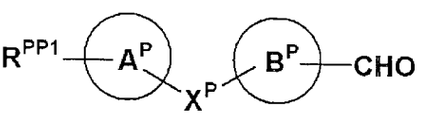


(I-e)

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物は、一般式(8)

[化38]



(8)

60

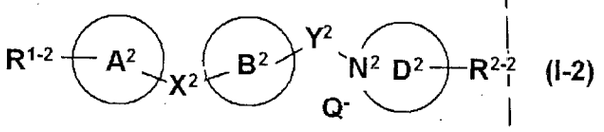
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)

で示される化合物と、一般式(2)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

還元的アミノ化反応および保護基の脱保護反応は前記と同様に行なうことができる。

[0106] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表す化合物、すなわち一般式(I−2)

[化39]



(I-2)

(式中、R^{1-2}、R^{2-2}、X^2、Y^2、環A^2、環B^2、環D^2は、各々R^1、R^2、X、Y、環A、環B、環Dと同じ意味を表し、N^2は、窒素原子を表す。ただし、少なくとも1つの窒素原子が四級アンモニウム塩を表すものとし、Q^-は、ハロゲン化物イオンを表すものとする。)

で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物を一般式(9)

[化40]

R^0—Q (9)

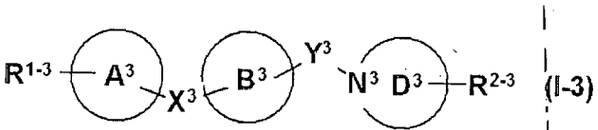
(式中、R^0は、C1〜8アルキル基またはフェニル基によって置換されたC1〜8アルキル基を表し、Qはハロゲン原子を表す。)

で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

[0107] この反応は公知であり、例えば、有機溶媒(アセトン、ジメチルホルムアミド、メチルエチルケトン等)中、約0〜40℃の温度で行なわれる。

[0108] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、少なくとも1つの窒素原子がN−オキシドである化合物、すなわち一般式(I−3)

[化41]



(I-3)

(式中、R^{1-3}、R^{2-3}、X^3、Y^3、環A^3、環B^3、および環D^3は、各々R^1、R^2、X、Y、環A

、環B、および環Dと同じ意味を表し、N^3は窒素原子を表す。ただし、少なくとも1つの窒素原子がN－オキシドであるものとする。）

で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

[0109] この酸化反応は公知であり、例えば、適当な有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、tert－ブチルアルコール等)中で、過剰の酸化剤(過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ酸ナトリウム、過酸(例えば、3－クロロ過安息香酸、過酢酸等)、オキソン(ポタシウムパーオキシモノスルフェートの商品名)、過マンガン酸カリウム、クロム酸等)の存在下、約20～60℃の温度で反応させることにより行なわれる。

[0110] 本発明化合物は、これらの反応をもとに、また一部改変した反応を用いて製造することができる。

[0111] その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第2版) (Richard C. Larock著, John Wiley & Sons Inc, 1999)またはElmer J. Rauckman et. al., J. Org. Chem., vol. 41, No. 3、1976年、564-565頁等に記載された方法等を組み合わせて容易に製造することができる。

[0112] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

[0113] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー(例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等)に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0114] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

62

[0115] 本明細書中のポリスチレン樹脂を用いた反応においては、反応生成物は通常の精製手段、例えば、溶媒(ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸/トルエン等)で、複数回洗浄することにより精製することができる。

[0116] [毒性]

一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ(以下、本発明化合物ということがある。)の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

[0117] [医薬品への適用]

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、本発明化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有するので、CCR5介在性疾患、例えば、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器の拒絶反応(固形臓器移植片の拒絶、糖尿病における膵島細胞移植の拒絶、移植片対宿主病(GVHD(graft－versus－host disease))等)、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、RSV感染症等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、心血管疾患(動脈硬化症、虚血再灌流傷害の抑制等)、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および/または治療に有用である。

[0118] 本発明化合物がCCR5拮抗作用を有することは、例えば以下の実験で証明できる。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用する。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えてもよい。以下に詳細な実験方法を示す。

[0119] (1)本発明化合物のCCR5拮抗作用の評価

本発明化合物がCCR5拮抗作用を有することは、例えば、特開2004-256531号公報に記載の方法または例えば、以下に示したRANTES、MIP-1αまたはMIP-1βとC

CR5の結合(ケモカインのCaイオン一過性上昇誘導活性)に対する阻害実験を行うことによって証明することができる。

ヒトCCR5安定過剰発現CHO細胞(CCR5/CHO細胞)を、FBS(10%)含有Ham's F-12培地に懸濁し、96穴プレートに3.5×10^4細胞/ウェルとなるように播きこむ。37℃で1日培養した後、培養上清を除去して、Ham's F-12培地(Fura-2AM(5μM)、Probenecid(2.5mM)およびHEPES(20mM;pH7.4)含有)を80μl/ウェル添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートする。1×Hanks/HEPES(20mM;pH7.4)溶液で2回洗浄した後、同溶液を100μl/ウェル添加する。このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES(20mM;pH7.4)溶液で希釈した組み換えヒトCCR5リガンド(RANTES、MIP-1αあるいはMIP-1β)(PeproTech社製)を添加する(最終濃度それぞれ10nM RANTES、30nM MIP-1α、30nM MIP-1β)。ヒトCCR5リガンドによって誘導される細胞内Ca^{2+}濃度の一過性上昇を、96穴用Ca^{2+}検出器(浜松ホトニクス社製)を用いて測定し、試験化合物の阻害率(%)を以下の計算式により算出する。

[数1]

阻害率=[(Ec-Ea)/Ec]×100

Ec:CCR5リガンドによるCa^{2+}一過性上昇の測定値

Ea:試験化合物を添加した時のCCR5リガンドによるCa^{2+}一過性上昇の測定値

また、本発明化合物は、ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、細胞遊走阻害作用を有するので、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器の拒絶反応(固形臓器移植片の拒絶、糖尿病における膵島細胞移植の拒絶、移植片対宿主病等)、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、RSV感染症等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、心血管疾患(動脈硬化症、虚血再灌流傷害の抑制等)、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および/または治療に

有用である。

本発明化合物が細胞遊走阻害作用を有することは、例えば以下の実験で証明できる。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用する。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えてもよい。以下に詳細な実験方法を示す。

[0120] (2)本発明化合物のヒトCCR5発現細胞(hCCR5－Ba／F3細胞)の遊走試験

ヒトCCR5を発現したBa／F3細胞のRANTES、MIP-1αまたはMIP-1βに対する遊走能におよぼす試験化合物の影響を調べる。まず、Chemo Tx 96 well plate(Neuro Probe社製)の下室(lower well)に0または3nMのケモカイン(RANTES、MIP-1αまたはMIP-1β)含有培地0.3mLをそれぞれ加える。次に、フィルター(pore size 5μm)をセットし、その上(upper well)にあらかじめ調製しておいた試験物質とCCR5－Ba／F3細胞の混合液(1×10^5cells／well)を65μLずつ添加する。このときに添加する試験物質は，フィルター上での終濃度が0、0.01、0.03、0.1または0.3μMとなるように0.1%DMSO含有培地で希釈して調製する。これらの細胞をCO_2インキュベーター(37℃, 5% CO_2, 相対湿度95%)内で3時間培養した後、フィルター上の培地と未遊走細胞を除去する。さらに、フィルターをはずしてから、マイクロプレートを遠心(1,500 rpm, 10 min, 室温)し、デカンテーションにて上清を除去する。マイクロプレート上の細胞を100μLのリン酸緩衝溶液(PBS)に懸濁し、その10分の1をさらに90μLのPBSで希釈して発光測定用ホワイトプレートに移し、遊走細胞数の測定サンプルとする(最終100μL／well)。

次に、あらかじめ室温で調製しておいたCellTiter-Glo Reagent(商品名，Promega社製)を上記遊走細胞数測定サンプルに添加(100μL／well)し、ゆるやかに混和(IKA-SCHUTTLER MTS4 で300 rpm, 2 min)して細胞溶解後、室温で10分インキュベートし、wallac ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER(商品名，Perkin Elmer社製)で発光を測定(カウント／秒で検出)する。

ケモカイン濃度0nmol／Lのときの遊走細胞数(自然落下細胞数)をバックグラウンドとし、0.1%DMSOコントロール群に対する試験化合物の阻害率を算出する。

65

試験化合物の遊走阻害率(%)は以下の計算式により算出する。

[数2]

阻害率=[(Ec−Ea)/Ec]×100

Ec:0.1%DMSO添加時の発光測定値−自然落下細胞による発光測定値

Ea:試験化合物添加時の発光測定値−自然落下細胞による発光測定値

[0121] (3)本発明化合物のヒトPBMC細胞遊走実験

PBMC(末梢血単核球)の調製: ヘパリンナトリウム(終濃度10U/mL、ヘパリンナトリウム注射液1000U/mL、清水製薬社製)採血を行いヒト静脈血(50mL)を、50mLのポリプロピレンコニカル・チューブに回収する。Lymphoprep tube(NYCOMED PHARMA社製、カタログ番号1019818)1本に対し、16.5mLのDPBS(−)(GIBCO社製、カタログ番号14190-136)および血液サンプルをそれぞれ添加し、数回転倒混和し、遠心する(3000rpm、10分、室温)。PBMC相(中間相)をパスツールピペットで1本の50mLのポリプロピレンコニカル・チューブに対し、約7mLを回収し、最終的に50mLになるようにDPBS(−)を加え、遠心する(1200rpm、10分、室温)。上清を除去した後、50mLのDPBS(−)に再懸濁した。この細胞懸濁溶液を遠心し(1500rpm、3分、室温)、上清を除去し、3mLの赤血球溶血バッファー(0.8%NH_4Cl、0.1%$KHCO_3$、1mmol/L EDTA)を加え、十分に懸濁した後、室温で2分間静置し、30mLのDPBS(−)を加え、遠心し(1500rpm、3分、室温)、上清を除去し、PBMCとする。

ヒトPBMCの培養: 4℃で一晩抗ヒトCD3抗体OKT3(ヤンセンファーマ社製、1μg/mL)を24穴プレートにコートした後、培養培地(RPMI 1640(GIBCO社製、カタログ番号11875-085)、10%FBS(GIBCO社製、カタログ番号112318-028)、1%PSF(GIBCO社製、カタログ番号15240-096))にて、37℃で30分ブロッキングする。調製したヒトPBMCを2×10^6cells/wellでOKT3コートされたプレートに播種し、2〜3日間37℃にて培養する。PBMCを回収し、ヒトIL2(5ng/mL)存在下、2×10^6cells/wellでOKT3コートしていないプレートに播種して培養する。PBMCは、1〜2日置きに継代する。

FACSによるヒトCCR5発現解析:1×10^6cellsに培養したヒトPBMCに、10μLのFITC標識抗ヒトCCR5抗体(2D7)(BD Pharmingen社製、カタログ番号555992)およびPE標識抗ヒトCD45RO抗体(BD Pharmingen社製、カタログ番号347967)を添加し、15

分暗所で静置するかもしくは氷上で30分静置した後、DPBS(GIBCO社製)を加えて洗浄する。500μLのDPBSにて細胞を懸濁し、FACSにて蛍光強度を測定する。

インビトロ(In vitro)細胞遊走実験: Transwell(coster)のupper wellに50μLの5×10^{5}cellsのヒトPBMC懸濁液(培養培地)および終濃度の2倍濃度(0−2μmol/L)の化合物50μLを入れ、lower wellに300μLの60nmol/LのヒトMIP−1β(Peprotech社製、カタログ番号300-09)および2倍濃度の化合物300μLを入れる。DMSOはupper well内で0.01%になるよう調製する。炭酸ガスインキュベーター内(37℃、5% CO_2、湿度95%)にて1.5時間インキュベーションする。Upper wellより溶液をアスピレートして、そこに20μmol/L EDTA /DPBS(−)を100μL入れ、4℃にて30分間インキュベーションし、1500rpmにて5分間遠心する。Lower wellよりピペッティングして溶液を蛍光用白色96wellプレートに100μL移し、Celltiter Glo(Promega社製)を用いて細胞数を測定(ATPの測定)し、以下の式で遊走阻害率を算出する。各濃度の遊走阻害率からIC_{50}値も算出する。なお、それぞれの被験化合物についてはn=3の平均値を算出する。

[数3]

遊走阻害率=[(Ea−Ec)/(Eb−Ec)]×100

Ea:試験化合物添加の測定値

Eb:試験化合物無添加(0.01%DMSO)の測定値

Ec:下層にリガンド無添加条件で試験化合物無添加(0.01%DMSO)の測定値

さらに、本発明化合物が免疫抑制作用を有することは、例えば以下の実験で証明できる。全体の操作は、基本的な手法に基づき、常法となっている方法を活用する。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えてもよい。以下に詳細な実験方法を示す。

[0122] (4)本発明化合物のサル腎移植モデルにおける免疫抑制作用

ABO式血液型が一致し、主要組織適合抗原(MHC)が異なる(MLR miss-matched)カニクイザル(体重:3〜4.5kg)を、ドナー(雄)とレシピエント(雄または雌どちらか)の組み合わせとし、レシピエントの両腎を摘出し、ドナー由来の片腎をレシピエントに移植する。被験化合物(本発明化合物および/または免疫抑制剤)は、移植日(Da

y1)の前日(Day－1)から投与を開始し、拒絶が確認されるまで連日投与し、移植された腎臓の生着日数を評価対象とする。

本発明化合物を治療用量以下の既存の免疫抑制薬(シクロスポリン、シロリムス、および／またはタクロリムス)と併用投与し、免疫抑制薬単独群と比較する方法で評価を行う。

本発明化合物は、例えば、3、10、あるいは30mg／kgを1日2回、経口投与等の方法を用いる。

判断基準としては、例えば血中クレアチニン値を指標にすることができ、具体的には、血中クレアチニン値が8mg／dLを超えた場合等に、腎臓が拒絶されたと判断する。

さらに、本発明化合物は、溶解性、吸収性に優れた化合物である。また、本発明化合物は、薬物代謝酵素の阻害が弱い化合物である。これらは医薬品として開発するにあたり最も要求される物理的、化学的、薬学的性質であり、本発明化合物は大変優れた医薬品となる条件を持ち合わせている[ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノウシス・アンド・セラピー(17版)、メルク&Co. 出版(The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co.)参照]。

本発明化合物が、医薬品として有用であることは、以下に示す各種実験系、生物学的実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、以下に示す各種実験系または公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ(評価と改善の科学)、現代医療社、1998年7月6日発行」に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

[0123] (5)本発明化合物の毒性評価実験系

(i)ラット単回急性毒性作用

6週齢のCrj:CD(SD)系雌雄ラットに、被験化合物を単回静脈内または単回経口投与し、溶媒投与群と比較して毒性検討を行なうことができる。一般状態観察、自発運動観察等、基本的な毒性評価を行なうことにより評価できる。

(ii)本発明化合物のhERG I_{Kr}電流に対する作用の評価

Zouらの報告(バイオフィジカル・ジャーナル(Biophys. J.), 74巻, 230-241頁(1998年))に従い、ヒトether-a-go-go-related gene(hERG)を過剰発現したHEK293細胞を用いて、脱分極パルスに続く再分極パルスによって誘導されるhERG I_{Kr}電流の最大テール電流をパッチクランプ法で測定し、被験物質適用前の最大テール電流に対する被験物質適用10分後の変化率(抑制率)を算出する。被験物質によるhERG I_{Kr}電流に対する影響はこの抑制率をもとに評価できる。

(iii)本発明化合物のリン脂質症(ホスホリピドーシス)に対する作用の評価

Kasaharaらの報告(トキシコロジカル・サイエンス(Toxicol. Sci.), 90巻, 1330-141頁(2006年))およびNaritaらの報告(平成15年度創薬等ヒューマンサイエンス総合研究推進事業・研究成果発表会「蛍光標識リン脂質アナログを用いたインビトロ(in vitro)リン脂質症検出系」配付資料)に従い、容易に評価することができる。

[0124] (6)本発明化合物のサル肝ミクロソーム安定性試験

本発明化合物が、代謝に対して安定であることは、例えば以下の実験で証明できる。

100mmol/Lリン酸緩衝液(pH7.4、100mmol/Lリン酸水素二カリウム水溶液および100mmol/Lリン酸二水素カリウム水溶液から調製する。)に、サル肝ミクロソーム(最終濃度1mg/mL)、試験化合物(最終濃度5μmol/L)を添加し、5分間プレインキュベーションする。混合溶液に、NADPH generating system(13mmol/Lβ-$NADP^+$(最終濃度1.3mmol/L)、33mmol/L G-6-P(最終濃度3.3mmol/L)、10U/mL G-6-P DH (Yeast由来)(最終濃度0.4U/mL)、33mmol/L 塩化マグネシウム(最終濃度3.3mmol/L))を添加し、37℃でインキュベーションしながら、0分および30分に反応液を100μLずつサンプリングし、アセトニトリル(2mL)に加え反応を停止する(n=2)。内標準物質を添加して撹拌し、3000rpmで5分間遠心した後、上清100μLに移動相A100μLを混合し、LC/MS/MSにて分析する。

LC/MS/MSによる分析は、例えば、以下の条件で行う。

[LC条件]

分析カラム:XTerra RP8 3.5μm(2.1mmID×50mm)(Waters Corporation社製)

分析カラム温度:40℃、

移動相A:5mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル(80/20、V/V)、

移動相B:5mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル(20/80、V/V)、

試料温度:4℃、

試料注入量:5μL、

分析時間:10分、

移動相組成および流速:

[表1]

表1

時間(分)	流速(μL／分)	A(%)	B(%)
0.00	300	95.0	5.0
1.00	300	95.0	5.0
1.10	300	5.0	95.0
5.00	300	5.0	95.0
5.10	300	95.0	5.0
10.00	300	95.0	5.0

[MS／MS条件]

測定装置:API3000(AB/MDS SCIEX社)、

イオン化方法:ESI(Positive)。

モニターイオンは、各試料における最適なものを選択する。

試験化合物のサル肝ミクロソーム中における未変化体残存率(%)は、0分の試験化合物濃度に対する30分の試験化合物濃度の比から算出する。

[数4]

未変化体残存率(%)=[(30分の試験化合物濃度)／(0分の試験化合物濃度)]×100

[0125] (7)本発明化合物のサル血中動態試験

本発明化合物が、血中動態において優れていることは、例えば以下の実験で証明

できる。

5種の試験化合物を秤量し、50℃に加熱したソルトール(商品名;BASF武田ビタミン株式会社製)／プロピレングリコール＝7／3に溶解し、それぞれ5mg／mLに調製する。5種のサンプルを等量ずつ量りとった後混和し、注射用蒸留水で5倍希釈して経口投与液とする。カニクイザル(雄性、ハムリー株式会社)に、経口投与液(1mg／kg)を、ゾンデを用いて強制的に胃内へ投与する(n＝3)。投与は絶食下で行ない、水は自由に摂取させる。投与後5、15、30分、1、2、4、6、8および24時間後に前肢橈側皮静脈よりヘパリン加シリンジを用いて1mL採血する。得られた血液は氷冷し、3000rpmで15分間遠心後、血漿を分取する。血漿は－20℃で保存する。－20℃で保存した血漿試料を溶解し、血漿試料100μLに内部標準物質およびアセトニトリル(2mL)を添加して撹拌し、3000rpmで10分間遠心する。上清を遠心濃縮機にて乾固した後、残渣に移動相100μLを加えて再溶解し、その40μLをLC/MS/MSにて分析する。

LC/MS/MSによる分析は、例えば、以下の条件で行う。

[LC条件]

測定装置:Waters 2790(Waters社製)、

分析カラム:YMC-Pack MB-ODS 5μm(2.1mmID×50mm)(YMC)、

分析カラム温度:室温、

流速:200μL／分、

移動層:20mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル(1/1)。

[MS／MS条件]

測定装置:QUATTRO Ultima(Micromass社製)、

イオン化方法:ES+、

キャピラリー電圧:3.20kV、

ソース温度:150℃、

デソルベーション温度:250℃、

マルチプライアー:650V。

モニターイオンは、各試料における最適なものを選択した。

試験化合物のサル血漿中濃度推移はWinNonlin 4.0.1(Pharsight社製)を用いてノンコンパートメント解析法にて解析し、AUCを算出する。

[0126] (8)本発明化合物生物学的利用率(BA)の測定

本発明化合物が、生物学的利用率に優れることは、例えば以下の実験で証明できる。

試験化合物を秤量し、30%HP－β－CD(商品名;三菱商事株式会社製)に溶解し1mg／mLに調製し、静脈内投与液とする。試験化合物を秤量し、50℃に加熱したソルトール(商品名;BASF武田ビタミン株式会社製)／プロピレングリコール＝7／3に溶解し3mg／mLに調製した後、注射用蒸留水で5倍希釈して、経口投与液とする。静脈内投与は、カニクイザル(雄性、ハムリー株式会社)の前肢橈側皮静脈より、静脈内投与液(1mg／kg)を単回急速投与する(n＝3)。経口投与は、カニクイザル(雄性、ハムリー株式会社)に、経口投与液(3mg／kg)を、ゾンデを用いて強制的に胃内へ投与する(n＝3)。投与は絶食下で行ない、水は自由に摂取させる。投与後5、15、30分、1、2、4、6、8および24時間後に前肢橈側皮静脈よりヘパリン加シリンジを用いて1mL採血する。得られた血液は氷冷し、3000rpmで15分間遠心後、血漿を分取する。血漿は－20℃で保存する。－20℃で保存した血漿試料を溶解し、血漿試料100μLに内部標準物質およびアセトニトリル(2mL)を添加して撹拌し、3000rpmで10分間遠心する。上清を遠心濃縮機にて乾固した後、残渣に移動相100μLを加えて再溶解し、その40μLをLC/MS/MSにて分析する。

LC/MS/MSによる分析は、例えば、以下の条件で行う。

[LC条件]

測定装置:Waters 2790(Waters社製)、

分析カラム:YMC-Pack MB-ODS 5μm(2.1mmID×50mm)(YMC)、

分析カラム温度:室温、

流速:200μL／分、

移動層:20 mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル(1/1)。

[MS／MS条件]

測定装置:QUATTRO Ultima(Micromass社製)、

イオン化方法:ES+、

キャピラリー電圧:3.20kV、

ソース温度:150℃、

デソルベーション温度:250℃、

マルチプライアー:650V。

モニターイオンは、各試料における最適なものを選択した。

試験化合物のサル血漿中濃度推移はWinNonlin 4.0.1(Pharsight社製)を用いてノンコンパートメント解析法にて解析し、AUCを算出する。

BAは、次式より算出する。

[数5]

$$BA(\%)=[(AUC_{p.o.}/Dose_{p.o.})/(AUC_{i.v.}/Dose_{i.v.})]\times 100$$

$AUC_{p.o.}$:経口投与時のAUC

$Dose_{p.o.}$:経口投与した薬物量

$AUC_{i.v.}$:静脈内投与時のAUC

$Dose_{i.v.}$:静脈内投与した薬物量

[0127] なお、上記した(1)～(8)の測定方法は、上記した方法に限定されず、基本的な手法に基づき、常法となっている方法を活用することが可能である。

[0128] 本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

[0129] 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

[0130] もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

[0131] 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

[0132] 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等

が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、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フタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

[0133] 経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0134] 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0135] 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および膣坐剤等が含まれる。

[0136] 本発明化合物は、他の薬剤、例えば、HIV感染の予防および／または治療薬（特に、AIDSの予防および／または治療薬）や移植臓器の拒絶反応および／または自己免疫疾患の予防および／または治療薬等と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、HIV感染、移植臓器の拒絶反応および／または自己免疫疾患の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

[0137] 本発明化合物は、他のHIV感染の予防および／または治療薬（特に、AIDSの予防および／または治療薬）に対して耐性を獲得したHIVに対して感染阻害作用を有する。従って、他のHIV感染の予防および／または治療薬が効果を示さなくなったHIV感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているHIV株が耐性を獲得したHIV感染の予防および／または治療薬またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

[0138] また、本発明化合物とHIV感染を阻害しない薬物を組み合わせた場合において、単剤よりもHIV感染の予防および／または治療効果が増強されたものは本発明に含まれる。

[0139] 本発明化合物と組み合わせて用いられる他のHIV感染の予防および／または治療薬の例としては、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン拮抗薬（例えば、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR3拮抗薬、CXCR4拮抗薬等）、インテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬、HIVの表面抗原に対する抗体、HIVのワクチン等が挙げられる。

[0140] 逆転写酵素阻害薬として、具体的には、（1）核酸系逆転写酵素阻害薬のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォヴィル）等、（2）非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、カプラヴィリン（AG1549）等が

挙げられる。

[0141] プロテアーゼ阻害薬として、具体的には、インジナビル(商品名:クリキシバン)、リトナビル(商品名:ノービア)、ネルフィナビル(商品名:ビラセプト)、サキナビル(商品名:インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル(商品名:エジネラーゼ)、ロピナビル(商品名:カレトラ)、ティプラナビル等が挙げられる。

[0142] ケモカイン拮抗薬としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

[0143] ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1α、MIP-1β、RANTES、SDF-1α、SDF-1β、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン(Eotaxin)、MDC等が挙げられる。

[0144] 内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1α、Met-SDF-1β等が挙げられる。

[0145] ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

[0146] CCR2拮抗薬としては、具体的には、WO99/07351号、WO99/40913号、WO00/46195号、WO00/46196号、WO00/46197号、WO00/46198号、WO00/46199号、WO00/69432号、WO00/69815号およびBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000) に記載された化合物等が挙げられる。

[0147] CCR3拮抗薬としては、例えば、DE19837386号、WO99/55324号、WO99/55330号、WO00/04003号、WO00/27800号、WO00/27835号、WO00/27843号、WO00/29377号、WO00/31032号、WO00/31033号、WO00/34278号、WO00/35449号、WO00/35451号、WO00/35452号、WO00/35453号、WO00/35454号、WO00/35876号、WO00/35877号、WO00/41685号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/53172号、WO00/53600号、WO00/58305号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/62814号、WO00/73327号、およびWO01/09088号に記載された化合物等が挙げられる。

[0148] CCR5拮抗薬としては、例えばTAK-779、SCH-351125(SCH-C)、SCH-417690(SCH-D)、UK-427857、GW873140(ONO-4128)、TAK-220等が挙げられる。さらに、

例えばWO99/17773号、WO99/32100号、WO00/06085号、WO00/06146号、WO00/10965号、WO00/06153号、WO00/21916号、WO00/37455号、EP1013276号、WO00/38680号、WO00/39125号、WO00/40239号、WO00/42045号、WO00/53175号、WO00/42852号、WO00/66551号、WO00/66558号、WO00/66559号、WO00/66141号、WO00/68203号、JP2000-309598号、WO00/51607号、WO00/51608号、WO00/51609号、WO00/51610号、WO00/56729号、WO00/59497号、WO00/59498号、WO00/59502号、WO00/59503号、WO00/76933号、WO98/25605号、WO99/04794号、WO99/38514号、Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 2663 (2003)、Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents, 4, 133 (2005)、Current Opinion in Pharmacology, 4, 447 (2004)、Current Opinion in Investigational Drugs, 5, 851 (2004) に記載された化合物等が挙げられる。

[0149] CXCR3拮抗薬としては、例えば、WO01/16114号、WO02/083143号、WO02/085862号、US6469002号およびWO03/101970号に記載された化合物等が挙げられる。

[0150] CXCR4拮抗薬としては、例えばAMD-3100、AMD-070、T-22、KRH-1120、KRH-1636、KRH-2731およびWO00/66112号に記載された化合物等が挙げられる。

[0151] インテグラーゼ阻害薬としては、エキセチン(Equisetin)、テマクラジン(Temacrazine)、MK0518(Raltegravir)、PL-2500、V-165、NSC-618929、L-870810、L-708906アナログ、S-1360、1838等が挙げられる。

[0152] フュージョン阻害薬としては、具体的には、T-20(pentafuside、Enfuvirtide、Fuseon(商品名))、T-1249等が挙げられる。

[0153] 以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0154] 代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン:100mgカプセル、1回200mg、1日3回;300mg錠剤、1回300mg、1日2回;

ジダノシン:25～200mg錠剤、1回125～200mg、1日2回;

ザルシタビン:0.375mg～0.75mg錠剤、1回0.75mg、1日3回;

スタブジン:15～40mgカプセル、1回30～40mg、1日2回;

ラミブジン:150mg錠剤、1回150mg、1日2回;

アバカビル:300mg錠剤、1回300mg、1日2回;

ネビラピン:200mg錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回;

デラビルジン:100mg錠剤、1回400mg、1日3回;

エファビレンツ:50～200mgカプセル、1回600mg、1日1回;

インジナビル:200～400mgカプセル、1回800mg、1日3回;

リトナビル:100mgカプセル、1回600mg、1日2回;

ネルフィナビル:250mg錠剤、1回750mg、1日3回;

サキナビル:200mgカプセル、1回1,200mg、1日3回;

アンプレナビル:50～150mg錠剤、1回1,200mg、1日2回。

[0155] 本発明化合物と組み合わせて用いられる他の移植臓器の拒絶反応の予防および／または治療薬の例としては、免疫抑制薬が挙げられる。

[0156] 免疫抑制薬としては、例えば、タクロリムス(FK506)、シクロスポリン、シロリムス(ラパマイシン)、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノレートモフェチル、FTY-720、シクロフォスファミド、および細胞表面リガンド抗体等が挙げられる。

[0157] 細胞表面リガンド抗体としては、例えば、Atgam(商品名)、Thymoglobulin(商品名)、Simulect(商品名)、Zanapax(商品名)、およびOrthoclone(商品名)等が挙げられる。

[0158] 本発明化合物と組み合わせて用いられる他の自己免疫疾患の予防および／または治療薬の例としては、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)、ステロイド剤、免疫抑制薬、消炎酵素剤、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNFα阻害薬(抗TNFα抗体等の蛋白質製剤を含む)、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL－1阻害薬、IL－6阻害薬(抗IL－6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)、インターフェロンγ作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、およびメタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。

[0159] 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロ

フェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、および非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

[0160] 疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs、遅効性抗リウマチ薬)としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、Dーペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、およびレフルノミド等が挙げられる。

[0161] ステロイド剤としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、およびフルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル

酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、およびベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパルミテート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、およびメチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

[0162] 消炎酵素剤としては、例えば、塩化リゾチーム、ブロメライン、プロナーゼ、セラペプターゼ、およびストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

[0163] 軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、および多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

[0164] TNFα阻害薬(抗TNFα抗体等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、およびエタネルセプト等が挙げられる。

[0165] プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、およびプラノプロフェン等が挙げられる。

[0166] IL-1阻害薬(ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

[0167] IL-6阻害薬(抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む)としては、例えば、MRA等が挙げられる。

[0168] プロスタグランジン類(以下、PGと略記する。)としては、PG受容体アゴニスト、およびPG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体(EP1、E

P2、EP3、EP4)、PGD受容体(DP、CRTH2)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)、およびTX受容体(TP)等が挙げられる。

[0169] ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト(商品名アリフロ)、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト(BY-217)、シパムフィリン(BRL-61063)、アチゾラム(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、およびONO-6126等が挙げられる。

[0170] 本発明化合物と組み合わせて用いられる他のアレルギー性疾患の予防および/または治療薬の例としては、例えば喘息であれば、ステロイド剤、β_2アドレナリン受容体刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA_2受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、プロスタグランジン類、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬、去痰薬、および抗生物質等が挙げられる。

[0171] β_2アドレナリン受容体刺激薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドペキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、R, R－フォルモテロール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、およびS-1319等が挙げられる。

[0172] ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284、およびONO-4057等が挙げられる。

[0173] トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレルおよびイミトロダストナトリウム等が挙げられる。

[0174] トロンボキサンA_2受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミト

81

ロバンカルシウム水和物、およびKT-2-962等が挙げられる。

[0175] メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、およびペミロラストカリウム等が挙げられる。

[0176] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、およびアクリバスチン等が挙げられる。

[0177] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シパムフィリン、およびジプロフィリン等が挙げられる。

[0178] 抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、およびレバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

[0179] サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタスト(商品名アイピーディ)等が挙げられる。

[0180] エラスターゼ阻害薬としては、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、およびAE-3763等が挙げられる。

[0181] 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸アンブロキソール、塩酸アンブロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L－エチルシステイン、およびチロキサポール等が挙げられる。

[0182] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、および塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-

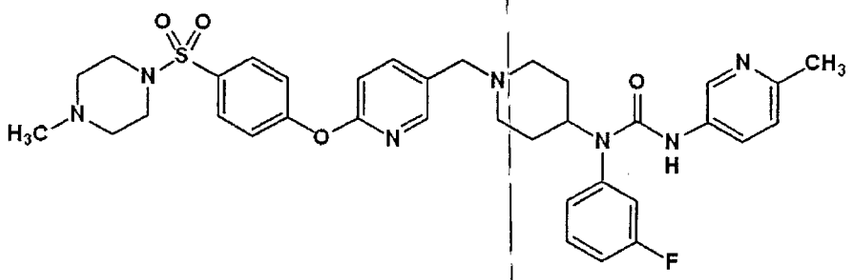
1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、および塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

[0183] また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤は、上記に例示したものに限定されない。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

[0184] 本発明化合物の命名について以下に示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、ACD/Nameバッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、またはIUPAC命名法に準じて命名したものである。例えば、

[化42]



で示される化合物は、N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレアと命名された。

実施例

[0185] 以下、製造実施例、生物学的実施例、および製剤実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0186] クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。なお、アンモニア水は市販の28%アンモニア水を用いた。

NMRは、^{1}H－NMRの測定値であり、NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒

は、測定に使用した溶媒を示している。

[0187] [製造実施例]

実施例1:エチル 6－[4－(クロロスルホニル)フェノキシ]ニコチナート

クロロスルホン酸(20 mL)にエチル 6－フェノキシニコチナート(5.6 g)を、氷冷下で滴下し、室温で15分間撹拌した。反応混合物を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を氷に加え、tert－ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(7.5 g)を得た。

TLC：Rf 0.44 (ヘキサン:酢酸エチル＝4:1)；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 1.29 (t, 3 H), 4.30 (q, 2 H), 7.06 - 7.17 (m, 3 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.67 (dd, 1 H)。

[0188] 実施例2:エチル 6－{4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)スルホニル]フェノキシ}ニコチナート

実施例1で製造した化合物(545 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、1－メチルピペラジン(222 μL)、トリエチルアミン(420 μL)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝1:0→9:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(448 mg)を得た。

TLC：Rf 0.15 (酢酸エチル)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.40 (t, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.45 - 2.57 (m, 4 H), 3.00 - 3.16 (m, 4 H), 4.40 (q, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.82 (dd, 1 H)。

[0189] 実施例3:(6－{4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)スルホニル]フェノキシ}ピリジン－3－イル)メタノール

実施例2で製造した化合物(438 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で0.99Mジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液(2.2 mL)を加えた。反応混合物を室温に昇温し、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を

加え、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(381 mg)を得た。

TLC：Rf 0.10 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 - 2.55 (m, 4 H), 3.00 - 3.13 (m, 4 H), 4.71 (s, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.74 - 7.79 (m, 2 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.19 (dd, 1 H)。

[0190] 実施例4:6－{4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)スルホニル]フェノキシ}ニコチンアルデヒド

実施例3で製造した化合物(380 mg)のジメチルスルホキシド(10 mL)と酢酸エチル(10 mL)混合溶液に、アルゴン気流下、トリエチルアミン(875 μL)、三酸化硫黄・ピリジン錯体(500 mg)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝1:0→10:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(353 mg)を得た。

TLC：Rf 0.26 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 2.30 (s, 3 H), 2.46 - 2.58 (m, 4 H), 3.02 - 3.17 (m, 4 H), 7.13 (dt, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 10.03 (d, 1 H)。

[0191] 実施例5:tert－ブチル 4－[(3－フルオロフェニル)アミノ]ピペリジン－1－カルボキシレート

1－(t－ブトキシカルボニル)－4－ピペリドン(26.7 g)のジクロロエタン(135 ml)溶液に、4－フルオロアニリン(14.2 ml)、酢酸(9.2 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(39.8 g)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた結晶をt－ブチルメチルエーテル:ヘキサン＝1:4で洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物(31.1 g)を得た。

TLC：Rf 0.61（酢酸エチル:ヘキサン＝1:2）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.25 - 1.41 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.97 - 4.13 (m, 2 H), 6.25 - 6.41 (m, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H)。

[0192] 実施例6：tertーブチル 4－{(3－フルオロフェニル)[(6－メチルピリジン－3－イル)カルバモイル]アミノ}ピペリジン－1－カルボキシレート

6－メチルニコチン酸(14.7 g)のトルエン(110 ml)溶液に、トリエチルアミン(14.9 ml)を加えた。混合物を105℃に加熱し、撹拌した。この溶液にジフェニルリン酸アジド(29.4 g)を加えた。同温度で15分間撹拌した。内温が45℃になるまで放置した。反応混合物に実施例5で製造した化合物(21.0 g)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。続いて、反応混合物から析出物を濾過し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物(12.6 g)を得た。

TLC：Rf 0.51（メタノール:クロロホルム＝1:9）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.18 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 4.08 - 4.23 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H)。

[0193] 実施例7：1－(3－フルオロフェニル)－3－(6－メチルピリジン－3－イル)－1－ピペリジン－4－イルウレア 二塩酸塩

実施例6で製造した化合物(12.6 g)の酢酸エチル(10 ml)溶液4N塩化水素酢酸エチル溶液(50 ml)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物(11.6 g)を得た。

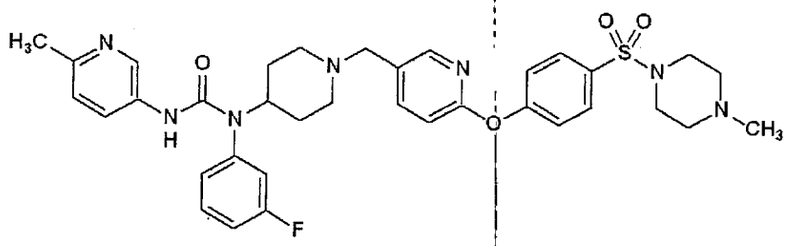
TLC：Rf 0.18（ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水＝90:10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.63 - 1.81 (m, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 4.61 - 4.73 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.98 (d, 1 H)。

[0194] 実施例8：N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピ

ペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

[化43]



実施例7で製造した化合物(111 mg)、実施例4で製造した化合物(100 mg)のジメチルホルムアミド(7 mL)溶液に、酢酸(19μL)、トリエチルアミン(77μL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(117 mg)を加えた。反応混合物を室温で1日間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝10:1→ジクロロメタン:メタノール＝10:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(151 mg)を得た。

TLC：Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.43 - 2.54 (m, 7 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 2.99 - 3.13 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

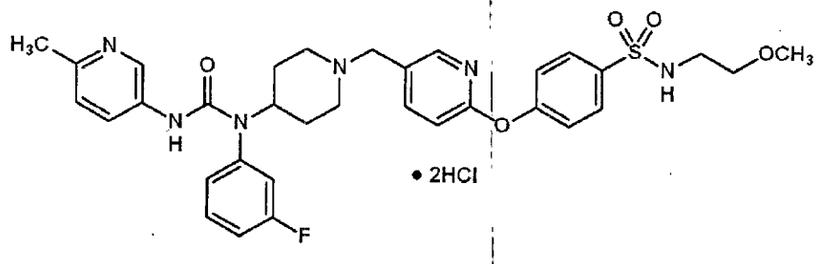
[0195] 実施例8(1)～8(17)：

実施例7で製造した化合物または相当するアミン化合物と実施例4で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例8と同様の操作をし、さらに、所望により、通常の方法によって塩酸塩に変換し、以下の本発明化合物を得た。

[0196] 実施例8(1)：4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]

－N－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド　二塩酸塩

[化44]

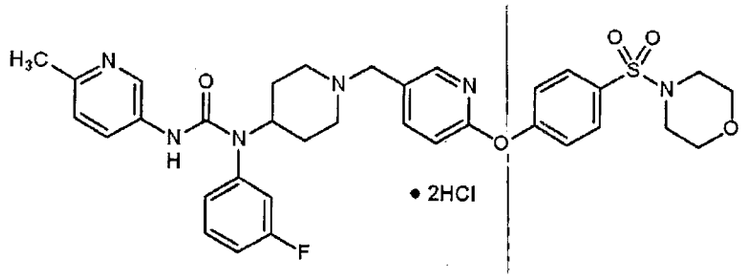


TLC：Rf 0.19（酢酸エチル:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.68 - 1.90 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 3.06 (t, 2 H), 3.15 - 3.28 (m, 5 H), 3.39 (t, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.01 (dd, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.97 (dd, 1 H)。

[0197] 実施例8(2)：N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－[1－({6－[4－(4－モルホリニルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]ウレア　二塩酸塩

[化45]



TLC：Rf 0.26（酢酸エチル:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.71 - 1.91 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 4 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.67 - 3.76 (m, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 4.62 - 4.78 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.30 - 8.37 (m, 1 H), 8.97 (t, 1 H)。

[0198] 実施例8(3)：N－(1－{[6－(4－シアノフェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－

ピペリジニル)－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.30 (メタノール:ジクロロメタン＝1:19)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 3 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0199] 実施例8(4)：N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－[1－({6－[4－(1H－テトラゾール－5－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]ウレア

TLC：Rf 0.38 (メタノール:ジクロロメタン＝1:4)；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 1.20 - 1.39 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 2.34 (s, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 4.23 - 4.39 (m, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.13 - 7.33 (m, 4 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H)。

[0200] 実施例8(5)：4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－1H－テトラゾール－5－イルベンズアミド

TLC：Rf 0.56 (水:メタノール:ジクロロメタン＝6:30:70)；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H), 7.01 - 7.32 (m, 8 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。

[0201] 実施例8(6)：N－[1－({6－[(2, 2－ジオキシド－1H－2, 1, 3－ベンゾチアジアジン－6－イル)オキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.10 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝80:17:3)；;

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.40-1.60 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.11-7.24 (m, 5H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[0202] 実施例8(7):N, N'-ビス(4-クロロフェニル)-N-[1-({6-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]ウレア

TLC : Rf 0.60 (酢酸エチル:メタノール=95:5);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.29 - 1.45 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.82 - 2.92 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 6 H), 7.28 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H)。

[0203] 実施例8(8):N-{4-[(5-{[4-((4-クロロフェニル){[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.30-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.170-7.31 (m, 8H), 7.51 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.99 (d, 1H)。

[0204] 実施例8(9):N-{1-[(6-{4-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-(3-フルオロフェニル)-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC : Rf 0.65 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.04 - 2.07 (m, 3 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.97 - 3.09 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H), 8.07 (d, 1 H), 8.12 (d, 1H)。

[0205] 実施例8(10):N-(4-{[5-({4-[(アニリノカルボニル)(フェニル)アミノ]ピペリ

ジン－1－イル}メチル)ピリジン－2－イル]オキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

TLC：Rf 0.56（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.62-1.80 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.97-7.14 (m, 5H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H)。

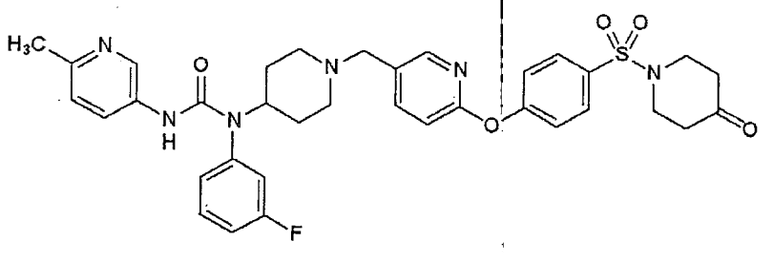
[0206] 実施例8(11):N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－(1－{[6－(4－ニトロフェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.52（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 3.45 (s, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.46 - 7.55 (m, 1 H) 7.66 - 7.80 (m, 2 H) 8.07 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 2 H)。

[0207] 実施例8(12):N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－オキソ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}ウレア

[化46]



TLC：Rf 0.48（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 4 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 6 H), 4.46 - 4.62 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.06 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H)。

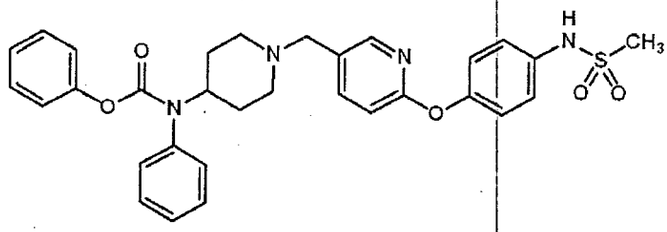
[0208] 実施例8(13):フェニル (3−フルオロフェニル){1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバマート

TLC : Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.46 - 1.62 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.41 (s, 2 H), 4.27 (tt, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.94 (dt, 1 H), 6.99 - 7.19 (m, 7 H), 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.01 (dd, 1 H)。

[0209] 実施例8(14):フェニル {1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}フェニルカルバマート

[化47]



TLC : Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.46 - 1.64 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 4.28 (tt, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.98 - 7.43 (m, 14 H), 7.62 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H)。

[0210] 実施例8(15):2−(3−フルオロフェニル)−N−(6−メチル−3−ピリジニル)−2−{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}アセトアミド

TLC : Rf 0.35 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.05 - 1.44 (m, 3 H), 1.84 - 2.20 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.73 - 2.92 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 5 H), 7.22 - 7.33 (m, 4 H), 7.47 (brs, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H)。

[0211] 実施例8(16):2−(3−フルオロフェニル)−N−(6−メチル−3−ピリジニル)−2−[1−({6−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]−3−ピリジニル}メチル)−4−ピ

ペリジニル]アセトアミド

TLC：Rf 0.38（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.05 - 1.46 (m, 3 H), 1.85 - 2.23 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.74 - 2.92 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 7.25 - 7.45 (m, 4 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 4 H), 8.09 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H)。

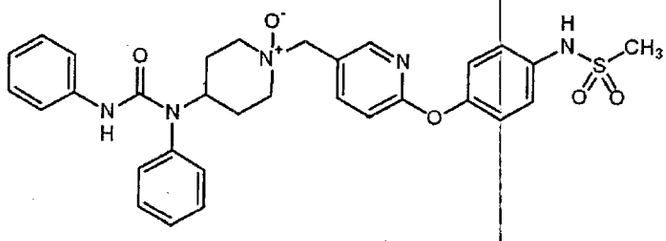
[0212] 実施例8(17):2－(3－フルオロフェニル)－2－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－フェニルアセトアミド

TLC：Rf 0.47（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.04 - 1.43 (m, 3 H), 1.83 - 2.21 (m, 4 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.04 (d, 1H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 5 H), 7.21 - 7.33 (m, 5 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H)。

[0213] 実施例9:N－(4－{[5－({4－[(アニリノカルボニル)(フェニル)アミノ]－1－オキシド－1－ピペリジニル}メチル)－2－ピリジニル]オキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

[化48]

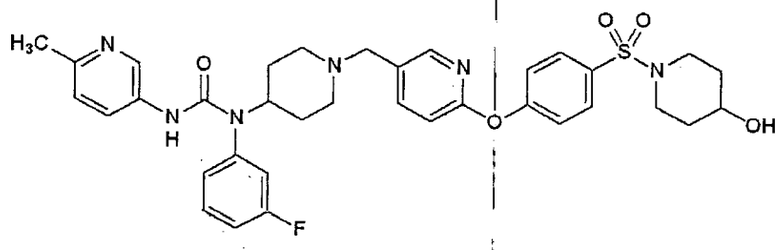


実施例8(10)で製造した化合物(361 mg)のクロロホルム(6.1 ml)溶液に、m－クロロ過安息香酸(116 mg)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をクロロホルム、メタノールで洗浄し、残渣を乾燥し、以下の物性値を有する本発明化合物(194 mg)を得た。

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 10H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.14 (m, 1H)。

[0214] 実施例10：N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

[化49]



実施例8(12)で製造した化合物(127 mg)のテトラヒドロフラン(5 mL)とメタノール(0.5 mL)混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(7 mg)を加えた。反応混合物を室温で15分間撹拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝15:1→10:1→ジクロロメタン:メタノール＝9:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(106 mg)を得た。

TLC：Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.51 (m, 3 H), 1.53 - 1.75 (m, 2 H), 1.79 - 2.02 (m, 4 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.95 (m, 4 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.07 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0215] 実施例11：1－(1－{[6－(4－アミノフェノキシ)ピリジン－3－イル]メチル}ピペリジン－4－イル)－1－(3－フルオロフェニル)－3－(6－メチルピリジン－3－イル)ウレア

実施例8(11)で製造した化合物(611 mg)のエタノール(20 ml)溶液に10%パラジウム－炭素(50% wet)(80 mg)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下、3.5時間撹拌した。反応混合物を、セライト(商品名)を通して、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン＝1:49)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(526 mg)を得た。

TLC：Rf 0.33 (メタノール:ジクロロメタン＝1:19)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.31 - 1.49 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.61 (brs, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.67 - 6.77 (m, 3 H), 6.89 - 7.07 (m, 5 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H)。

[0216] 実施例12:N－(1－{[6－(4－{[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

実施例11で製造した化合物(393 mg)のジクロロメタン(10 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.31 ml)、N, N－ジメチルスルファモイルクロライド(160 mg)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン＝1:49)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(98 mg)を得た。

TLC：Rf 0.60 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.30 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.94 (m, 8 H), 3.41 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.95 - 7.11 (m, 5 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0217] 実施例12(1)～12(3):

N, N－ジメチルスルファモイルクロライドの代わりに相当するスルホニルクロライドを用いて、実施例12と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0218] 実施例12(1):N－(3－フルオロフェニル)－N－(1－{[6－(4－{[(メチルアミノ)

スルホニル]アミノ}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.31（メタノール：ジクロロメタン＝1：19）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.32 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0219] 実施例12(2)：N－{1－[(6－{4－[(アミノスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.41（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 4.96 (br s, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 4 H), 7.16 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H)。

[0220] 実施例12(3)：N－{4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]フェニル}－2－(4－モルホリニル)エタンスルホンアミド

TLC：Rf 0.49（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 4 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.26 (t, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 4 H), 7.18 - 7.27 (m, 4 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0221] 実施例13：N－(3－フルオロフェニル)－N－(1－{[6－(4－{[(メチルアミノ)カルボノチオイル]アミノ}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)－N'

－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

実施例11で製造した化合物(154 mg)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、メチル イソチオシアナート(24 mg)を加えた。反応混合物を6時間還流した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン＝1:49)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(140 mg)を得た。

TLC：Rf 0.58 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.93 (m, 2 H), 3.14 (d, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 4.47 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 5 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0222] 実施例13(1):N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－{1－[(6－{4－[({[2－(4－モルホリニル)エチル]アミノ}カルボノチオイル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}ウレア

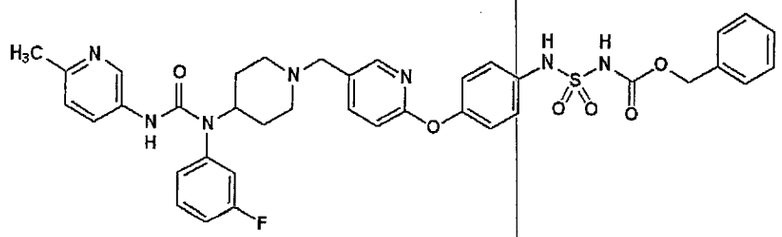
メチル イソチオシアナートの代わりに、2－(4－モルホリノ)エチル イソシアナートを用いて、実施例13と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 (t, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.51-3.60 (m, 4 H), 3.63 - 3.74 (m, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.88 - 7.08 (m, 5 H), 7.16 - 7.27 (m, 5 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0223] 実施例14:ベンジル [({4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]フェニル}アミノ)スルホニル]カルバマート

[化50]



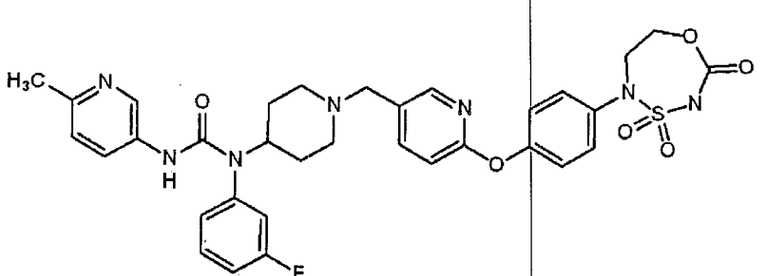
クロロスルフォニルイソシアネート(75μL)のジクロロメタン(2mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、氷冷下でベンジルアルコールを(89μL)を加えた。混合物を1.5時間撹拌した。混合物に実施例11で製造した化合物(430 mg)、トリエチルアミン(904μL)を加えて一晩撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール5:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(446 mg)を得た。

TLC:Rf 0.44(ジクロロメタン:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO):δ 1.20-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.56 (brd, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99-7.18 (m, 8H), 7.25-7.33 (m, 7H), 7.49 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (brd, 1H), 8.37 (d, 1H)。

[0224] 実施例14(1):N-[1-({6-[4-(4,4-ジオキシド-2-オキソ-1,4,3,5-オキサチアジアゼパン-5-イル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]-N-(3-フルオロフェニル)-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

[化51]



ベンジルアルコールの代わりに、2-クロロエタノールを用いて、実施例14と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.40（ジクロロメタン:メタノール＝10:1）；

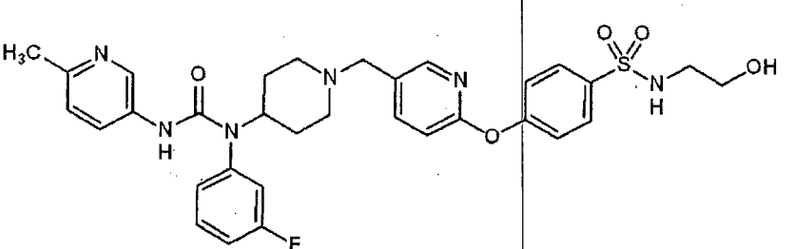
^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 1.10-1.30 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.87 (t, 2H),4.25 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 7H), 7.28 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.89 (brd, 1H)。

[0225] 実施例15(1)～15(11)：

実施例7で製造した化合物または相当するアミン化合物と実施例4で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例8と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0226] 実施例15(1)：4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

[化52]



TLC：Rf 0.42（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

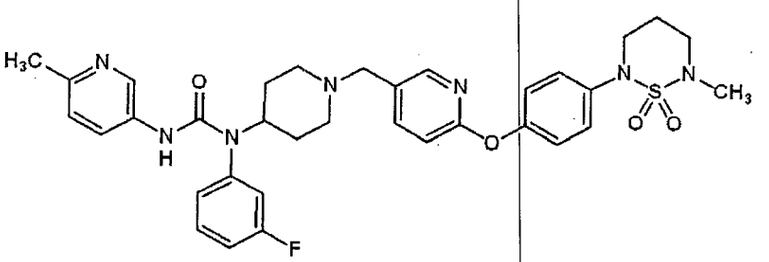
[0227] 実施例15(2)：N－[1－({6－[4－(1, 1－ジオキシド－1, 2, 6－チアジアジナン－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0.40（ジクロロメタン:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.40-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)。

[0228] 実施例15(3):N-(3-フルオロフェニル)-N-[1-({6-[4-(6-メチル-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

[化53]



TLC : Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)。

[0229] 実施例15(4):N-(3-フルオロフェニル)-N-{1-[(6-{4-[6-(2-メトキシエチル)-1,1-ジオキシド-1,2,6-チアジアジナン-2-イル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC : Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)。

[0230] 実施例15(5):2-ヒドロキシ-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェ

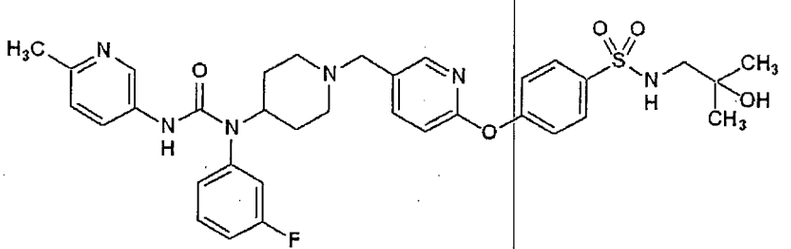
ノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N, 2－ジフェニルアセトアミド

TLC：Rf 0.59（ジクロロメタン:メタノール＝9:1）;

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.23 - 1.42 (m, 2H), 1.68 - 1.80 (m, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.13 - 6.18 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 3H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 8H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H)。

[0231] 実施例15(6):4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド

[化54]



TLC：Rf 0.20（酢酸エチル:メタノール＝9:1）;

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.25 (s, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0232] 実施例15(7):N－(3－フルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－2－フェニルアセトアミド

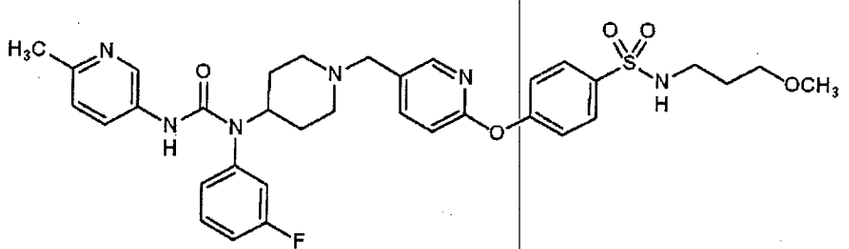
TLC：Rf 0.30（ジクロロメタン:メタノール＝19:1）;

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.20 - 1.41 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.05 - 2.18 (m, 2

H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 4.41 - 4.53 (m, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 5.77 - 5.98 (m, 1 H), 6.41 (brs, 1 H), 6.76 - 7.44 (m, 13 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H)。

[0233] 実施例15(8):4-[(5-{[4-((3-フルオロフェニル){[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]-N-(3-メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

[化55]



TLC:Rf 0.28(酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 2.07 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.11 (q, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.44 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

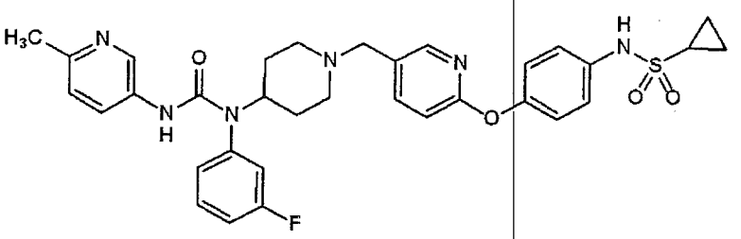
[0234] 実施例15(9):N-(3-フルオロフェニル)-N-{1-[(6-{4-[(2-ヒドロキシエチル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.53(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 1.33 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (tt, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (d, 2 H) 7.50 (dt, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.93 (d, 2 H) 8.06 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H)。

[0235] 実施例15(10):N−{4−[(5−{[4−((3−フルオロフェニル){[(6−メチル−3−ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)−1−ピペリジニル]メチル}−2−ピリジニル)オキシ]フェニル}シクロプロパンスルホンアミド

[化56]

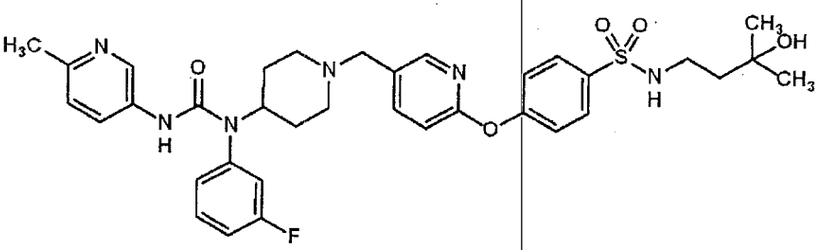


TLC : Rf 0.62 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.93 - 1.02 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd,, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0236] 実施例15(11):4−[(5−{[4−((3−フルオロフェニル){[(6−メチル−3−ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)−1−ピペリジニル]メチル}−2−ピリジニル)オキシ]−N−(3−ヒドロキシ−3−メチルブチル)ベンゼンスルホンアミド

[化57]



TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.19 (s, 6 H), 1.32 - 1.52 (m, 2 H), 1.65 (t, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd,

1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)。

[0237] 実施例16(1)～16(138):

実施例7で製造した化合物または相当するアミン化合物と実施例4で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例8と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0238] 実施例16(1):N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシプロピル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC : Rf 0. 50 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.50 (dt, J=6.5, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0239] 実施例16(2):N－(2－メトキシエチル)－4－[(5－{[4－((6－メチル－3－ピリジニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]ベンゼンスルホンアミド

TLC : Rf 0. 43 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.26-1.44 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0240] 実施例16(3):N－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N, N'－ビス(6－メチ

ル－３－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0．20 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0241] 実施例16(4)：4－[(5－{[4－((4－クロロフェニル){[(6－メチル－３－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－１－ピペリジニル]メチル}－２－ピリジニル)オキシ]－Ｎ－(２－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC：Rf 0．35 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.9Hz, 1H)。

[0242] 実施例16(5)：Ｎ－{１－[(６－{４－[(４－メチル－１－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－３－ピリジニル)メチル]－４－ピペリジニル}－Ｎ，Ｎ'－ビス(６－メチル－３－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0．30 (ジクロロメタン:メタノール＝85:15)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 7H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 4.51-4.63 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0243] 実施例16(6):4−{[5−({4−[{[(5−クロロ−2−ピリジニル)アミノ]カルボニル}(6−メチル−3−ピリジニル)アミノ]−1−ピペリジニル}メチル)−2−ピリジニル]オキシ}−N−(2−メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.09 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0244] 実施例16(7):5−({[(4−クロロフェニル)(1−{[6−(4−{[(2−メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)−2−フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H) ,7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H)。

[0245] 実施例16(8):5−{[((4−クロロフェニル){1−[(6−{4−[(4−ヒドロキシ−1−ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}アミノ)カルボニル]アミノ}−2−フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H),3.10-3.20 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H),7.67 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H)。

[0246] 実施例16(9):N'-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.03 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0247] 実施例16(10):2-フルオロ-5-({[(1-{[6-(4-{[(2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド

TLC:Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 4H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.63-6.73 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0248] 実施例16(11):2-フルオロ-5-({[{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)ベンズアミド

TLC:Rf 0.37 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.64-6.73 (m, 1H

), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 9.2Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0249] 実施例16(12):N-(4-クロロフェニル)-N'-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}ウレア

TLC:Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H),7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H)。

[0250] 実施例16(13):4-[(5-{[4-((4-クロロフェニル){[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]-N-(2-メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J=5.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.80 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H)。

[0251] 実施例16(14):N-(2-メトキシエチル)-4-[(5-{[4-((5-メチル-2-ピリジニル){[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]ベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.65-1.81 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.

41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0252] 実施例16(15):N-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-(5-メチル-2-ピリジニル)-N'-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.59-1.82 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0253] 実施例16(16):N'-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N-シクロプロピル-N-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}ウレア

TLC:Rf 0.18 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.89-1.11 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 0.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H)。

[0254] 実施例16(17):4-{[5-({4-[{[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]カルボニル}(シクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-2-ピリジニル]オキシ}-N

－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC：Rf 0．37 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.88-1.12 (m, 4H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 4H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05-8.14 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H)。

[0255] 実施例16(18)：1－シクロプロピル－1－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－3－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア

TLC：Rf 0．20 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.89-1.07 (m, 4H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[0256] 実施例16(19)：4－({5－[(4－{シクロプロピル[(6－メチル－3－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－2－ピリジニル}オキシ)－N－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC：Rf 0．33 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.90-1.08 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.98-4.12 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0257] 実施例16(20)：2－フルオロ－5－{[(1－{[6－(4－{[(2－メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(5－メチル－2

－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0．50 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.61-1.77 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 4H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.43 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0258] 実施例16(21)：2－フルオロ－5－{[{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(5－メチル－2－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0．46 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.57-1.78 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0259] 実施例16(22)：5－[(シクロプロピル{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2－フルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．38 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.87-1.08 (m, 4H), 1.39-1.80 (m, 5H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 5.73-5.85 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 8.10 (ddd, J=9.0, 4.6, 2.9H

z, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0260] 実施例16(23):5−{[シクロプロピル(1−{[6−(4−{[(2−メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}−2−フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.88-1.08 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.93-4.10 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.06-8.15 (m, 2H)。

[0261] 実施例16(24):4−({5−[(4−{シクロブチル[(6−メチル−3−ピリジニル)カルバモイル]アミノ}−1−ピペリジニル)メチル]−2−ピリジニル}オキシ)−N−(2−メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.60-1.89 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.15-2.47 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 3H), 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0262] 実施例16(25):1−シクロブチル−1−{1−[(6−{4−[(4−ヒドロキシ−1−ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−3−(6−メチル−3−ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.34 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.87 (m, 7H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.16-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.90 (

dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0263] 実施例16(26):4−({5−[(4−{2−ブチン−1−イル[(6−メチル−3−ピリジニル)カルバモイル]アミノ}−1−ピペリジニル)メチル]−2−ピリジニル}オキシ)−N−(2−メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.52 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.80 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 3H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0264] 実施例16(27):1−(2−ブチン−1−イル)−1−{1−[(6−{4−[(4−ヒドロキシ−1−ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−3−(6−メチル−3−ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 1H), 1.56-1.82 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.37 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0265] 実施例16(28):2,4−ジフルオロ−5−{[(1−{[6−(4−{[(2−メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)(3−メチルブチル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.04 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H)。

[0266] 実施例16(29):2,4−ジフルオロ−5−{[{1−[(6−{4−[(4−ヒドロキシ−1−ピ

ペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(3－メチルブチル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0．27 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.95 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 11H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.12 (d, J=2.1Hz, 1H)。

[0267] 実施例16(30)：5－{[(シクロブチルメチル)(1－{[6－(4－{[(2－メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．27 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83-7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J=1.8Hz, 1H)。

[0268] 実施例16(31)：5－{[(シクロプロピルメチル)(1－{[6－(4－{[(2－メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．35 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.33-0.38 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.23 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87-7.94 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H)。

[0269] 実施例16(32)：2，4－ジフルオロ－5－{[(2－ヒドロキシブチル)(1－{[6－(4－{[(2－メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0．31 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H

), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H), 8.11-8.20 (m, 2H)。

[0270] 実施例16(33):5-{[3-ブチン-1-イル(1-{[6-(4-{[(2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H),2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H),3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H) ,7.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.11 (d, J=1.5Hz, 1H)。

[0271] 実施例16(34):1-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-1-イソブチル-3-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.00 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.61-1.86 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 4H), 3.06 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H)。

[0272] 実施例16(35):5-{[2-ブチン-1-イル(1-{[6-(4-{[(2-メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2-フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.68-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.64

-6.80 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0273] 実施例16(36):5-[(2-ブチン-1-イル{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.41 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.39-1.51 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.68-7.81 (m, 4H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0274] 実施例16(37):2-フルオロ-5-{[{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(イソブチル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.58-1.87 (m, 6H), 1.87-2.04 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 4H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.67-6.79 (m, 1H), 6.98 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.99 (ddd, J=9.0, 4.5, 3.0Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H)。

[0275] 実施例16(38):1-(3-フルオロフェニル)-1-{1-[(6-{4-[(4-メトキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-3-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.51 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.13-3.23 (m

, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0276] 実施例16(39):1-(3-フルオロフェニル)-3-(6-メチル-3-ピリジニル)-1-(1-{[6-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジニル]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.66 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 5H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0277] 実施例16(40):1-(3-フルオロフェニル)-1-{1-[(6-{4-[(4-フルオロ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-3-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.69 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.51 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 6H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.64-4.87 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.07 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H)。

[0278] 実施例16(41):1-{1-[(6-{4-[(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-1-(3-フルオロフェニル)-3-(6-メチル-3-ピリジニル)ウレア

TLC:Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 6H), 2.

47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0279] 実施例16(42):5-[(ブチル{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 9H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0280] 実施例16(43):5-({ブチル[1-({2-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.67 (dd, J=9.1, 8.3Hz, 1H)。

[0281] 実施例16(44):5-[(ブチル{1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.57 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.81 (m, 6H),

2.07-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.69 (d, J=5.3Hz, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 4.45 (q, J=5.3Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (t, J=8.5Hz, 1H)。

[0282] 実施例16(45):5-[(ブチル{1-[(6-{4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.61 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.45-6.58 (m, 1H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.8Hz, 1H)。

[0283] 実施例16(46):5-[(ブチル{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.78 (m, 11H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.5Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 0.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.63-8.71 (m, 1H)。

[0284] 実施例16(47):5-[(ブチル{1-[(6-{4-[(4-メトキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.55-1.81 (m, 8H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.25-3.34 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (dd , J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0285] 実施例16(48):2-(5-{[ブチル(1-{[2-メチル-6-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジニル]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロフェニル)アセトアミド

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 8H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H) , 4.08-4.23 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 6.44 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.5, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0H z, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.09 (t, J=8.5Hz, 1H)。

[0286] 実施例16(49):5-{[ブチル(1-{[2-メチル-6-(4-{[4-(トリフルオロメチル)-1-ピペリジニル]スルホニル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 8H), 1.89-2.06 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 5. 74 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.51 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1 H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.69 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0287] 実施例16(50):5-{[{1-[(6-{4-[(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(ペ

ンチル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 52 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.93 (t, J=6.5Hz, 3H), 1.27-1.44 (m, 4H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.00-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2 H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.5Hz, 1H)。

[0288] 実施例16(51):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(4, 4－ジフルオロ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 48 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.01-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.14-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2 H), 4.10-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0289] 実施例16(52):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(4－フルオロ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 51 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 4.65-4.88 (m, 1H), 5. 77 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1 H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J =9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0290] 実施例16(53):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシ－1－アゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カ

ルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 38 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.39 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.53 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0291] 実施例16(54):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(シクロプロピルアミノ)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 44 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 0.34-0.53 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.34 (m, 2H), 1.40-1.76 (m, 6H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.90 (d, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.87 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H)。

[0292] 実施例16(55):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(シクロブチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 52 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.81 (m, 10H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H)。

[0293] 実施例16(56):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(シクロペンチルアミノ)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．54 （クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2）；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.77 (m, 16H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.57-7.75 (m, 5H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.04 (brs, 1 H)。

[0294] 実施例16(57)：5－{[ブチル(1－{[6－(4－{[(4，4－ジフルオロシクロヘキシル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．51 （クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2）；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 4 H), 1.54-1.99 (m, 10H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3 H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.28 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.59-7.75 (m, 4H), 7.77 (brs, 1H), 7.82 (d, J=8.8H z, 2H), 8.04 (brs, 1 H)。

[0295] 実施例16(58)：5－{[(1－{[6－(4－アセチルフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．54 （クロロホルム:メタノール＝6:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2 H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.75 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.7Hz, 2H)。

[0296] 実施例16(59)：5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(メチルカルバモイル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2，4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．30 （ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.13-3.

24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.37 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.1 2-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.64-8.71 (m, 1H)。

[0297] 実施例16(60):5-{[{1-[(6-{4-[(4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(ブチル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.43 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.52-1.77 (m, 6H), 2.07-2.20 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2 H), 3.46-3.81 (m, 8H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.36-6.41 (m, 1H), 6.47-6. 58 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.41 -7.47 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.63-8.71 (m, 1H)。

[0298] 実施例16(61):5-({ブチル[1-({6-[4-(ジメチルカルバモイル)フェノキシ]-2-メチル-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.24 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.57-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.00-3.24 (m, 8H), 3.42 (s, 2 H), 4.10-4.23 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7. 57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H)。

[0299] 実施例16(62):5-({ブチル[1-({6-[4-(エチルカルバモイル)フェノキシ]-2-メチル-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.48 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2 H), 1.54-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.14-3. 24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.99-

6.08 (m, 1H), 6.37 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.64-8.72 (m, 1H)。

[0300] 実施例16(63):5-[(ブチル{1-[(2-メチル-6-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2, 4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36-2.51 (m, 7H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.89 (m, 4H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0301] 実施例16(64):5-({ブチル[1-({6-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェノキシ]-2-メチル-3-ピリジニル}メチル)-4-ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)-2, 4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 53 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.55-1.90 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.11 (m, 1H),7.52 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.86 (m, 1H)。

[0302] 実施例16(65):5-[(ブチル{1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2, 4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 50 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.80 (m, 6H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.71-5.80 (m, 1H), 6.36-6.42 (m,

1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=9.0Hz, 1H)。

[0303] 実施例16(66):5-{[ブチル(1-{[2-メチル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.50 (m, 2H), 1.50-1.85 (m, 6H), 2.02-2.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2 H), 3.41 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.33 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.81 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.77-5.93 (m, 1H), 6.30-6.43 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6. 92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0304] 実施例16(67):N-{4-[(5-{[4-((6-メチル-3-ピリジニル){[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.28 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO):δ 1.04-1.24 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, J=8 .2Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, J= 2.2Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.65 (s, 1H)。

[0305] 実施例16(68):N-{4-[(5-{[4-((5-メチル-2-ピリジニル){[(6-メチル-3-ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)-1-ピペリジニル]メチル}-2-ピリジニル)オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 1.62-1.79 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2. 41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.39 (tt, J=1 2.0, 4.0Hz, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11

(d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0306] 実施例16(69):N-(4-{[5-({4-[{[(5-クロロ-2-ピリジニル)アミノ]カルボニル}(シクロプロピル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-2-ピリジニル]オキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.33 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.86-1.13 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.43-6.55 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H)。

[0307] 実施例16(70):N-[4-({5-[(4-{シクロプロピル[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.22 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.90-1.07 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 4H), 2.44-2.58 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.96-4.13 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[0308] 実施例16(71):2-フルオロ-5-{[(5-メチル-2-ピリジニル){1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.75 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 6.70 (brd, J=11.5Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H),

7.02-7.16 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0309] 実施例16(72):N-[4-({5-[(4-{シクロブチル[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.87 (m, 5H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[0310] 実施例16(73):N-[4-({5-[(4-{2-ブチン-1-イル[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.40 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0311] 実施例16(74):N-[4-({5-[(4-{(3-メチル-2-ブテン-1-イル)[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.59 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H),1.73 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.1,Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3H

z, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0312] 実施例16(75):N－[4－({5－[(4－{(シクロブチルメチル)[(6－メチル－3－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－2－ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール＝10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 8H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0313] 実施例16(76):N－[4－({5－[(4－{(3－メチルブチル)[(6－メチル－3－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－2－ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール＝10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0314] 実施例16(77):2,4－ジフルオロ－5－{[(3－メチルブチル){1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール＝10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H)。

[0315] 実施例16(78):5－{[(シクロブチルメチル){1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)

アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 24 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0316] 実施例16(79)：5－{[(シクロプロピルメチル){1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 36 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.34-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H),1.06 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0317] 実施例16(80)：2, 4－ジフルオロ－5－{[(2－ヒドロキシブチル){1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0. 27 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (m, 1H)。

[0318] 実施例16(81)：5－[(3－ブチン－1－イル{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 36 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H)。

[0319] 実施例16(82):N-[4-({5-[(4-{ブチル[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0. 36(クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2 H), 3.47 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3H z, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.87 (d d, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0320] 実施例16(83):N-[4-({5-[(4-{(シクロプロピルメチル)[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0. 36(クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.55-1. 80 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7. 09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[0321] 実施例16(84):N-[4-({5-[(4-{(2-ヒドロキシブチル)[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0. 36(クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.10-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.6

5 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.50 (s, 1H)。

[0322] 実施例16(85):N-[4-({5-[(4-{3-ブチン-1-イル[(6-メチル-3-ピリジニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.38(クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.21 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H)。

[0323] 実施例16(86):5-[(2-ブチン-1-イル{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.45 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.78 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.63-6.85 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0324] 実施例16(87):2,4-ジフルオロ-5-{[(3-メチル-2-ブテン-1-イル){1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.61 (s, 6H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H),5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.7

Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0325] 実施例16(88):5−[(ブチル{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]−2−フルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0326] 実施例16(89):N−[4−({5−[(4−{イソブチル[(6−メチル−3−ピリジニル)カルバモイル]アミノ}−1−ピペリジニル)メチル]−2−ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.89-2.15 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0327] 実施例16(90):2−フルオロ−5−[(イソブチル{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]ベンズアミド

TLC:Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.56-1.90 (m, 4H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.00 (ddd, J=9.0, 4.5, 3.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H)。

[0328] 実施例16(91):5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2,4－ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.79 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.66-1.95 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.00-4.17 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.6, 7.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0329] 実施例16(92):2,4－ジフルオロ－5－{[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.80 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.95 (m, 6H), 2.04-2.23 (m, 2H), 2.89-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0330] 実施例16(93):5－[(3－ブテン－1－イル{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2,4－ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.79 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.66-1.94 (m, 4H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.98-5.20 (m, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.77-7.91 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0331] 実施例16(94):5－{[(シクロペンチルメチル){1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.63 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.21-1.37 (m, 2H), 1.49-2.00 (m, 8H), 2.07-2.32 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.77-3.96 (m, 1H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.27-7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H)。

[0332] 実施例16(95):2-{5-[(ブチル{1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロフェニル}アセトアミド

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H)。

[0333] 実施例16(96):5-[(ブチル{1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.56 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (m, 1H)。

[0334] 実施例16(97):N-[4-({5-[(4-{ブチル[(5-シアノ-2,4-ジフルオロフェニル)カルバモイル]アミノ}-1-ピペリジニル)メチル]-6-メチル-2-ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC : Rf 0.26 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.36 (br. s, 1H), 6.54 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.7, 8.4Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H

), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 6.8Hz, 1H)。

[0335] 実施例16(98):N－[4－({5－[(4－{ブチル[(3－メチル－5－イソキサゾリル)カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－6－メチル－2－ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.36 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.50-1.79 (m, 6H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.98-4.16 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[0336] 実施例16(99):5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2,4－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

TLC:Rf 0.40 (酢酸エチル);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.49 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.38-9.95 (m, 1H)。

[0337] 実施例16(100):N－[4－({5－[(4－{ブチル[(6－メチル－3－ピリジニル)カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－6－メチル－2－ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.50-1.93 (m, 6H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.87-4.15 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0338] 実施例16(101):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(エチルスルホニル)アミノ]フェノキ

137

シ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 41 (ジクロロメタン:酢酸エチル:メタノール＝5:5:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 5H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.25 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.46-6.62 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0339] 実施例16(102):5－{[(シクロブチルメチル){1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 31 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.60-1.95 (m, 8H), 2.00-2.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (t, J=8.1Hz, 1H)。

[0340] 実施例16(103):5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 39 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.63-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.21-4.36 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.45-6.61 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0341] 実施例16(104):5－{[(シクロプロピルメチル){1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0．42 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (t, J=8.1Hz, 1H)。

[0342] 実施例16（105）：N－{4－[（5－{[4－（ブチル{[2，4－ジフルオロ－5－（1，3－オキサゾール－2－イル）フェニル]カルバモイル}アミノ）－1－ピペリジニル]メチル}－6－メチル－2－ピリジニル）オキシ]フェニル}メタンスルホンアミド

TLC：Rf 0．70 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.94 (m, 6H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.12 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.21 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (t, J=8.1Hz, 1H)。

[0343] 実施例16（106）：N－[4－（{5－[（4－{ブチル[（6－フルオロ－1－オキソ－1，2，3，4－テトラヒドロ－7－イソキノリニル）カルバモイル]アミノ}－1－ピペリジニル）メチル]－6－メチル－2－ピリジニル}オキシ）フェニル]メタンスルホンアミド

TLC：Rf 0．51 （酢酸エチル:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：δ 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, J=7.3Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.92 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 3H), 3.19 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.64-3.79 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.26-9.38 (m, 1H)。

[0344] 実施例16（107）：2，4－ジフルオロ－5－{[{1－[（2－メチル－6－{4－[（メチルスルホニル）アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル）メチル]－4－ピペリジニル}（ペンチル）カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0．28 （クロロホルム:メタノール＝6:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.92 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.44 (m, 4H), 1.50-1.97 (m, 6H), 2.04-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 2 H), 3.48 (s, 2H), 3.91-4.20 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.01-7.18 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H)。

[0345] 実施例16(108):2, 4-ジフルオロ-5-{[{1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC : Rf 0. 66 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.89 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.4 7 (s, 3H), 2.86-3.04 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.98-4. 13 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H)。

[0346] 実施例16(109):2, 4-ジフルオロ-5-{[(3-メチルブチル){1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC : Rf 0. 70 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.67-1.93 (m, 4H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3 H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.02 -7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.2Hz, 1H) 。

[0347] 実施例16(110):2, 4-ジフルオロ-5-{[(3-メチル-2-ブテン-1-イル){1-[(2-メチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC : Rf 0. 68 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.64-1.87 (m, 4H), 1.75 (d, J=2.6Hz, 6H), 2.16 (s, 2H), 2.4 6 (s, 3H), 2.86-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.0 2-4.22 (m, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29

(d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (t, J=8.4Hz, 1H)。

[0348] 実施例16(111):5−[(3−ブテン−1−イル{1−[(2−メチル−6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.68 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.94 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.96-5.20 (m, 2H), 5.73-5.94 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0349] 実施例16(112):5−[(3−ブチン−1−イル{1−[(2−メチル−6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.66 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.69-1.95 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.7Hz, 1H), 2.43-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.86-4.05 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0350] 実施例16(113):5−{[(シクロペンチルメチル){1−[(2−メチル−6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.21-1.36 (m, 2H), 1.60-1.97 (m, 10H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82-4.07 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H)。

[0351] 実施例16(114):5−[(ブチル{1−[(5−メチル−6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 45 （ジクロロメタン:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 6H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.88-3.03 (m, 5H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2 H), 4.07-4.23 (m, 1H), 6.04 (br. s, 1H), 6.41 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.05-7.31 (m, 5H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1 H), 8.64 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0352] 実施例16(115):5－[(ブチル{1－[(4－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 40 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H),1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H) ,2.05-2.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H),3.20-3.40 (m, 2H) , 3.48 (s, 2H),4.00 (m, 1H), 6.78 (s, 1H),7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.14 (m, 1H),7.29 (d, J=9.0Hz, 2H),7.64 (d, J=8.7Hz, 1H),7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H)。

[0353] 実施例16(116):5－[(ブチル{1－[(2－エチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 47 （クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝9:1:0. 1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.31-1.46 (m, 2 H), 1.49-1.78 (m, 6H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.51Hz, 2H), 2.85-2.97 (m, 2 H), 3.01 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5 Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.68 (t, J=8. 7Hz, 1H)。

[0354] 実施例16(117):5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(2－エチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 48 （クロロホルム:メタノール＝9:1）；

142

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.21-4.37 (m, 1H), 5.78-5.94 (m, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 6.93 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.60 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0355] 実施例16(118):5-{[(シクロプロピルメチル){1-[(2-エチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.27-0.42 (m, 2H), 0.67-0.82 (m, 2H), 0.83-1.01 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.78 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.71 (t, J=8.8Hz, 1H)。

[0356] 実施例16(119):5-{[(シクロブチルメチル){1-[(2-エチル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.56-1.99 (m, 6H), 2.01-2.23 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.99-4.16 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 1H), 6.34-6.42 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0357] 実施例16(120):5-[(ブチル{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-プロピル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=9:1:0.1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.80-1.07 (m, 6H), 1.19-1.49 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 8H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.27 (m, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 1H), 6.47-6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.61-6.83 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0358] 実施例16(121):5-[(ブチル{1-[(2-イソプロピル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.49-1.91 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.11-3.45 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.88-4.07 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H)。

[0359] 実施例16(122):5-[(2-ブチン-1-イル{1-[(2-イソプロピル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.98-2.23 (m, 2H), 2.74-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.83-3.97 (m, 2H), 4.14-4.41 (m, 1H), 5.75-5.92 (m, 1H), 6.38-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.62-6.79 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.02-7.35 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0360] 実施例16(123):5-{[(シクロプロピルメチル){1-[(2-イソプロピル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.25-0.45 (m, 2H), 0.59-0.80 (m, 2H), 0.81-1.01 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.88 (m, 4H), 1.90-2.25 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.0

1 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.21-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.03-4.40 (m, 1H), 5.83-5.98 (m, 1H), 6.37-6.68 (m, 1H), 6.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.74-7.07 (m, 2H), 7.09-7.39 (m, 4H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.70 (t, J=8.8Hz, 1H)。

[0361] 実施例16(124):5-{[(シクロブチルメチル){1-[(2-イソプロピル-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.42-2.33 (m, 12H), 2.35-2.60 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.26 (m, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 6.28-6.44 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.37 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.0Hz, 1H)。

[0362] 実施例16(125):5-[(ブチル{1-[(2-クロロ-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.71 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.91 (m, 8H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.05-4.28 (m, 1H), 5.98-6.14 (m, 1H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.24Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0363] 実施例16(126):5-[(ブチル{1-[(2-メトキシ-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.77 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.49 (m, 2H), 1.53-2.26 (m, 8H), 2.91-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.90-6.03 (m, 1H), 6.35 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.46

-6.59 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0364] 実施例16(127):5-[(2-ブチン-1-イル{1-[(2-メトキシ-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.45-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 1.98-2.27 (m, 2H), 2.79-3.07 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.16-4.37 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 6.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.60 (t, J=9.0Hz, 1H)。

[0365] 実施例16(128):5-{[(シクロブチルメチル){1-[(2-メトキシ-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.42-1.99 (m, 8H), 1.96-2.33 (m, 4H), 2.33-2.65 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94-4.20 (m, 1H), 5.79-5.90 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.90 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0366] 実施例16(129):2,4-ジフルオロ-5-{[{1-[(2-メトキシ-6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.52-1.94 (m, 6H), 2.00-2.31 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 2H), 7.58

(d, J=7.9Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0367] 実施例16(130):5－[(3－ブテン－1－イル{1－[(2－メトキシ－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 57 (クロロホルム:メタノール＝9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.48-1.89 (m, 4H), 1.98-2.24 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.37 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.19 (m, 1H), 5.03-5.30 (m, 2H), 5.66-5.99 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.40-6.64 (m, 2H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.63 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0368] 実施例16(131):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－2－フェニル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 50 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝9:1:0. 1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 5.74-5.85 (m, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 6.43-6.57 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0369] 実施例16(132):5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{2－メチル－4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 50 (クロロホルム:メタノール＝6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H),1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H),2.10-2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H),2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H),2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H),3.47 (s, 2H), 4.05 (m, 1H),6.51 (d, J=8.7Hz, 1H),6.97 (d, J=8.4Hz, 1H),7.08-7.19 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H),7.85 (m, 1H)。

[0370] 実施例16(133):5－({ブチル[1－(2－メチル－4－{4－[(メチルスルホニル)アミ

147

ノ]フェノキシ}ベンジル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 47 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝90:13:2)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2 H), 3.42 (s, 2H), 4.08-4.22 (m, 1H), 5.89 (brs, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (br d, J=8.5Hz, 1H), 6.69-6.86 (br, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 2.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19-7.25 (m, 3H), 8.69 (dd, J =9.0, 8.5Hz, 1H)。

[0371] 実施例16(134):5－[(ブチル{1－[4－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－2－(トリフルオロメチル)ベンジル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 26 (ジクロロメタン:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.52-1.86 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.61 (s, 2 H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.59 (m, 1H), 6.74 -6.86 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1 H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.65-8.72 (m, 1H)。

[0372] 実施例16(135):5－[(ブチル{2－メチル－1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 58 (クロロホルム:メタノール＝6:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.50-1.84 (m, 6H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.99-4.25 (m, 3H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8. 2Hz, 1H)。

[0373] 実施例16(136):5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(1, 3－オキサゾール

－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 54 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.55-1.79 (m, 6H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2 H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0374] 実施例16(137):5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(1, 3－チアゾール－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 54 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2 H), 4.09-4.28 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J =8.7Hz, 1H)。

[0375] 実施例16(138):5－{[(1－{[6－(4－ニトロフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 65 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.31 - 1.48 (m, 2 H), 1.57 - 1.80 (m, 6 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.86 - 3.00 (m, 2 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H) , 3.45 (s, 2 H), 4.11 - 4.29 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.38 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.45 - 6.61 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 (t, J=10.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 8.68 (t, J=8.7 Hz, 1 H)。

[0376] 実施例17:5－{[(1－{[6－(4－アミノフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メ

チル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド

実施例8(11)で製造した化合物の代わりに実施例16(138)で製造した化合物を用いて、実施例11と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

TLC：Rf 0.48 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝9:1:0.1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.26-1.91 (m, 8H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.12-3.36 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H)。

[0377] 実施例18:5－{[(1－{[6－(4－アセトアミドフェノキシ)－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)(ブチル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド

実施例17で製造した化合物(89mg)のジメチルアセトアミド(3mL)溶液に、ピリジン(50μL)、アセチルクロリド(22μL)を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール＝50:1→20:1)によって精製し、以下の物性値を有する本発明化合物(91mg)を得た。

TLC：Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水＝9:1:0.1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.92 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.16-3.33 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-4.11 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H)。

[0378] 実施例19(1)～19(2)

実施例11で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用い、N,N－ジメチルスルファモイルクロリドまたは相当するスルファモイルクロリド化合物を用いて、実施例12と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0379] 実施例19(1):5−{[ブチル(1−{[6−(4−{[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ}フェノキシ)−2−メチル−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.53 (酢酸エチル:メタノール=20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.82 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 8H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.77 (m, 3H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0380] 実施例19(2):5−{[ブチル(1−{[2−メチル−6−(4−{[(メチルアミノ)スルホニル]アミノ}フェノキシ)−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}−2,4−ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.30 (酢酸エチル:メタノール=20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.53-1.79 (m, 6H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.77 (d, J=5.4Hz, 3H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 4.53 (q, J=5.4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.67 (m, 3H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0381] 実施例20(1)～20(32):

実施例7で製造した化合物または相当するアミン化合物と実施例4で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例8と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0382] 実施例20(1):N−(1−{[6−(4−{[(2−メトキシエチル)アミノ]スルホニル}フェノキシ)−3−ピリジニル]メチル}−4−ピペリジニル)−N,2−ジフェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38-3.45 (m, 4H), 4.59-4.71 (m, 1H), 4.81 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H)

, 7.16-7.25 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0383] 実施例20(2):N-{1-[(6-{4-[(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N, 2-ジフェニルアセトアミド

TLC : Rf 0. 30 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.48 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 6H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 4H), 7.16-7.27 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0384] 実施例20(3):N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N, 2-ジフェニルアセトアミド

TLC : Rf 0. 38 (酢酸エチル:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0385] 実施例20(4):2-シクロヘキシル-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC : Rf 0. 27 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.63-0.80 (m, 2H), 0.99-1.44 (m, 5H), 1.53-1.68 (m, 5H), 1.70-1.88 (m, 5H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0386] 実施例20(5):N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラ

ン－4－イル)アセトアミド

TLC：Rf 0．48 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.03-1.18 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.83 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31-3.42 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0387] 実施例20(6)：1－アセチル－N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－フェニル－4－ピペリジンカルボキサミド

TLC：Rf 0．44 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.25-1.42 (m, 2H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.01-2.30 (m, 7H), 2.69-2.88 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.44-4.67 (m, 2H), 6.53 (br. s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0388] 実施例20(7)：N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－フェニルビシクロ[4．2．0]オクター1，3，5－トリエン－7－カルボキサミド

TLC：Rf 0．57 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 3H), 4.01 (dd, J=5.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.30 (m, 10H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0389] 実施例20(8)：N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－フェニル－1－インダンカルボキサミド

TLC：Rf 0．36 (ジクロロメタン:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.31-1.58 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.39 (s

, 2H), 3.73 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 10H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2 .2Hz, 1H)。

[0390] 実施例20(9):N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンカルボキサミド

TLC:Rf 0. 31 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.55 (m, 3H), 1.74-2.02 (m, 5H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2. 57-2.67 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96-7.16 (m, 7H), 7.20-7. 29 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0391] 実施例20(10):2-(4-メトキシフェニル)-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0. 53 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.42 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2. 77-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0392] 実施例20(11):2-(4-シアノフェニル)-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0. 61 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2. 78-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J

=2.4Hz, 1H)。

[0393] 実施例20(12):N−{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−N, 1−ジフェニルシクロプロパンカルボキサミド

TLC : Rf 0. 30 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.82-0.92 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.47-4.66 (m, 1H), 6.39-6.70 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94-7.17 (m, 8H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0394] 実施例20(13):2−(3−メトキシフェニル)−N−{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−N−フェニルアセトアミド

TLC : Rf 0. 42 (ジクロロメタン:メタノール=19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.72 (ddd, J=8.2, 2.4, 1.1Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0395] 実施例20(14):2−(2−メトキシフェニル)−N−{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−N−フェニルアセトアミド

TLC : Rf 0. 47 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.44 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.59-4.74 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.02-7.27 (m, 8H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0396] 実施例20(15):N−(5−メチル−2−ピリジニル)−N−{1−[(6−{4−[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}−3−ピリジニル)メチル]−4−ピペリジニル}−2−フ

エニルアセトアミド

TLC：Rf 0．45 （ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.32-1.47 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.51-4.65 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00-7.26 (m, 9H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H)。

[0397] 実施例20(16)：N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N，2－ジフェニルプロパンアミド

TLC：Rf 0．50 （ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.19-1.40 (m, 5H), 1.60-1.81 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.07-7.27 (m, 9H), 7.30-7.47 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0398] 実施例20(17)：2－メトキシ－N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N，2－ジフェニルアセトアミド

TLC：Rf 0．51 （ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.19-1.43 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 11H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0399] 実施例20(18)：N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－フェニル－2－(2－チエニル)アセトアミド

TLC：Rf 0．51 （ジクロロメタン：メタノール＝9：1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.29-1.44 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.

79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 5H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0400] 実施例20(19):2-(3-メチル-5-イソキサゾリル)-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.54 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.31-1.47 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2. 24 (s, 3H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0401] 実施例20(20):2-(3-シアノフェニル)-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.66 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2. 79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2. 4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0402] 実施例20(21):2-(3-アセチルフェニル)-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.50 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2. 55 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H),

7.21-7.43 (m, 7H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0403] 実施例20(22):2-[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.48 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.47 (m, 5H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.81 (q, J=6.2Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0404] 実施例20(23):N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N-フェニル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

TLC:Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 3H), 4.58-4.71 (m, 1H), 4.83 (dd, J=9.9, 7.9Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.72-6.86 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 5H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0405] 実施例20(24):2-フルオロ-N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}-N,2-ジフェニルアセトアミド

TLC:Rf 0.44 (ジクロロメタン:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.22-1.42 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 5.45 (d, J=48.5Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 13H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0406] 実施例20(25):N-{1-[(6-{4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-3-

ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－2－フェノキシ－N－フェニルアセトアミド

TLC：Rf 0. 47 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.74-6.94 (m, 4H), 7.07-7.27 (m, 8H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0407] 実施例20(26)：(3S)－3－ヒドロキシ－N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N, 3－ジフェニルプロパンアミド

TLC：Rf 0. 35 (ジクロロメタン:メタノール＝19:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.24-1.43 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.56-4.69 (m, 1H), 4.78 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.16-7.43 (m, 10H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0408] 実施例20(27)：N－{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N, 1－ジフェニルメタンスルホンアミド

TLC：Rf 0. 53 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.26-1.40 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.61-3.80 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0409] 実施例20(28)：N－[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(フェニル)メチル]ベンズアミド

TLC：Rf 0. 53 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.32-1.54 (m, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.78-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 5.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.22-7.53 (m, 10H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.

77 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H)。

[0410] 実施例20(29):N－[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(フェニル)メチル]シクロヘキサンカルボキサミド

TLC：Rf 0. 45 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.15-1.96 (m, 17H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 4.82 (t, J=8.3Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.5Hz, 1H)。

[0411] 実施例20(30):1－アセチル－N－[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(フェニル)メチル]－4－ピペリジンカルボキサミド

TLC：Rf 0. 39 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.22-1.96 (m, 11H), 2.08 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 2H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.78-3.89 (m, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 4.82 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.3Hz, 1H)。

[0412] 実施例20(31):N－[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(フェニル)メチル]テトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルボキサミド

TLC：Rf 0. 40 (ジクロロメタン:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.19-1.46 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 8H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.83 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0413] 実施例20(32):N－[{1－[(6－{4－[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(フェニル)メチル]ベンゼンスルホンアミド

TLC：Rf 0. 27 （ジクロロメタン:メタノール＝19:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.13-1.37 (m, 3H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.74-1.97 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.06-7.15 (m, 5H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.65 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.3Hz, 1H)。

[0414] 実施例21(1)～21(31)：

実施例7で製造した化合物または相当するアミン化合物と実施例4で製造した化合物の代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、実施例8と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0415] 実施例21(1)：5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 12 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.90 (m, 10H), 2.09-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.60-3.82 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H)。

[0416] 実施例21(2)：5－({ブチル[1－({2－メチル－6－[4－(4－モルホリニルカルボニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 30 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.49 (m, 4H), 1.52-1.97 (m, 6H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.54-3.88 (m, 8H), 3.95-4.13 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0417] 実施例21(3)：5－{[ブチル(1－{[2－メチル－6－(4－{[4－(トリフルオロメチル

)－1－ピペリジニル]カルボニル}フェノキシ)－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 27 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.44-1.95 (m, 10 H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.19-3. 29 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.3Hz, 1 H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3 Hz, 1H)。

[0418] 実施例21 (4)：5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 38 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.94 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.15 -2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3. 53-3.78 (m, 8H), 3.95-4.14 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.1 7 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H)。

[0419] 実施例21 (5)：5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(2－ブチン－1－イル)カルバモイル]アミノ}－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 40 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 -2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.06 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.53-3.76 (m, 8H), 4. 06 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.09-4.19 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H)。

[0420] 実施例21 (6)：2, 4－ジフルオロ－5－{[{1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0. 23 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.95 (m, 6H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0421] 実施例21(7):5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(2－メチル－6－{4－[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 23 （クロロホルム:メタノール＝10:1）；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 1.67-1.95 (m, 2H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.96 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0422] 実施例21(8):5－[(ブチル{1－[(2－イソプロピル－6－{4－[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 56 （クロロホルム:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.46-1.86 (m, 6H), 1.93-2.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.94-4.41 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.60-5.89 (m, 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.41-6.56 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0423] 実施例21(9):5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(2－イソプロピル－6－{4－[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 56 （クロロホルム:メタノール＝9:1）；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.45-1.80 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 3H)

, 1.99-2.26 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.19-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.17-4.44 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.64-5.83 (m, 1H), 6.34-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.03-7.32 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H)。

[0424] 実施例21(10):2,4-ジフルオロ-5-{[{1-[(2-イソプロピル-6-{4-[(メチルスルホニル)メチル]フェノキシ}-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.55-1.83 (m, 6H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0425] 実施例21(11):2,4-ジフルオロ-5-{[(1-{[2-メチル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC:Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.73 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.89-4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0426] 実施例21(12):5-{[2-ブチン-1-イル(1-{[2-メチル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.2Hz, 2H)

, 4.07-4.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 7.9Hz, 1H)。

[0427] 実施例21(13):5-{[ブチル(1-{[2-イソプロピル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2, 4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 26 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.49-1.90 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.91-4.12 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0428] 実施例21(14):2, 4-ジフルオロ-5-{[(1-{[2-イソプロピル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC : Rf 0. 23 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.54-1.93 (m, 6H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H)。

[0429] 実施例21(15):5-{[2-ブチン-1-イル(1-{[2-イソプロピル-6-(4-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}フェノキシ)-3-ピリジニル]メチル}-4-ピペリジニル)カルバモイル]アミノ}-2, 4-ジフルオロベンズアミド

TLC : Rf 0. 27 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 2H), 4.05 (d, J=2.3Hz, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1 H), 7.04-7.22 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (t, J=8.4

Hz, 1H)。

[0430] 実施例21(16):5－({ブチル[1－({2－イソプロピル－6－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H)。

[0431] 実施例21(17):2,4－ジフルオロ－5－({[1－({2－イソプロピル－6－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル](プロピル)カルバモイル}アミノ)ベンズアミド

TLC:Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H)。

[0432] 実施例21(18):5－({2－ブチン－1－イル[1－({2－イソプロピル－6－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2,4－ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.14 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.92 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.14 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H)。

[0433] 実施例21(19):2,4－ジフルオロ－5－({[1－({2－メチル－6－[4－(メチルス

ルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル](プロピル)カルバモイル}アミノ)ベンズアミド

TLC：Rf 0. 20 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.63-1.81 (m, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06-4.27 (m, 1H), 5.68-5.82 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 2H), 8.60-8.70 (m, 1H)。

[0434] 実施例21(20)：5－({2－ブチン－1－イル[1－({2－メチル－6－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ)－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 30 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.63-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.21-4.39 (m, 1H), 5.67-5.80 (m, 1H), 6.46-6.60 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.58 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H)。

[0435] 実施例21(21)：5－[(2－ブチン－1－イル{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシ－1－アゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 34 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 1.66-1.81 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, J=7.3Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.22-4.38 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.59 (dd, J=8.6Hz, 1H)。

[0436] 実施例21(22)：2, 4－ジフルオロ－5－{[{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシ－1－ア

ゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0. 30 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.62-1.81 (m, 6H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.47 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.09-4.27 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.47-6.62 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.65 (t, J=8.8Hz, 1H)。

[0437] 実施例21(23):2, 4－ジフルオロ－5－{[{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシ－1－アゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－イソプロピル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}ベンズアミド

TLC：Rf 0. 24 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 5.65-5.79 (m, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.60-8.69 (m, 1H)。

[0438] 実施例21(24):5－[(ブチル{1－[(6－{4－[(3－ヒドロキシ－1－アゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}－2－イソプロピル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 29 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 5.64-5.82 (m, 1H), 6.32-6.41 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.63 (

d, J=8.2Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H) 8.61-8.70 (m, 1H)。

[0439] 実施例21(25):5-[(2-ブチン-1-イル{1-[(6-{4-[(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)スルホニル]フェノキシ}-2-イソプロピル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.32 (酢酸エチル:メタノール=20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 1.14 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.19-4.37 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 1H), 5.66-5.85 (m, 1H), 6.46-6.61 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.4, 10.4Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H) 8.56 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H)。

[0440] 実施例21(26):5-[(ブチル{1-[(6-{2-クロロ-4-[(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ}-2-メチル-3-ピリジニル)メチル]-4-ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]-2,4-ジフルオロベンズアミド

TLC:Rf 0.44 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.81 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.40 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.41 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0441] 実施例21(27):N-(4-{[5-({4-[ブチル(シクロヘキシルカルバモイル)アミノ]-1-ピペリジニル}メチル)-6-メチル-2-ピリジニル]オキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD):δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.08-1.42 (m, 8H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.56-1.94 (m, 8H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.88-4.04 (m, 1H), 5.63 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.1Hz, 2H)

, 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[0442] 実施例21(28):N−[4−({5−[(4−{ブチル[(cis−4−ヒドロキシシクロヘキシル)カルバモイル]アミノ}−1−ピペリジニル)メチル]−6−メチル−2−ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.80 (m, 16H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 5.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H)。

[0443] 実施例21(29):N−[4−({5−[(4−{ブチル[(4,4−ジフルオロシクロヘキシル)カルバモイル]アミノ}−1−ピペリジニル)メチル]−6−メチル−2−ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-2.24 (m, 18H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 1H), 5.86 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[0444] 実施例21(30):N−(4−{[5−({4−[ブチル(テトラヒドロ−2H−ピラン−4−イルカルバモイル)アミノ]−1−ピペリジニル}メチル)−6−メチル−2−ピリジニル]オキシ}フェニル)メタンスルホンアミド

TLC:Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.38-1.86 (m, 10H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 3H), 5.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[0445] 実施例21(31):N−[4−({5−[(4−{[(1−アセチル−4−ピペリジニル)カルバ

モイル](ブチル)アミノ}－1－ピペリジニル)メチル]－6－メチル－2－ピリジニル}オキシ)フェニル]メタンスルホンアミド

TLC：Rf 0. 17 (クロロホルム:メタノール＝10:1)；

^{1}H-NMR (CD_3OD)：δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15-1.99 (m, 12H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.73-4.07 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.88 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[0446] 実施例22(1)～22(2)：

実施例11で製造した化合物の代わりに実施例17で製造した化合物を用い、N, N－ジメチルスルファモイルクロリドの代わりに相当するスルファモイルクロリド化合物を用いて、実施例12と同様の操作をし、以下の本発明化合物を得た。

[0447] 実施例22(1)：5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{4－[(1－ピロリジニルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 52 (酢酸エチル:メタノール＝9:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.47-1.79 (m, 8H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.27 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H)。

[0448] 実施例22(2)：5－[(ブチル{1－[(2－メチル－6－{4－[(1－ピペリジニルスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル)アミノ]－2, 4－ジフルオロベンズアミド

TLC：Rf 0. 35 (酢酸エチル:メタノール＝20:1)；

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.81 (m, 14H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.11-3.30 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.73-5.87 (m, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 6.43-6.61 (m, 3H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.

5Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.72 (m, 1H)。

[0449] [生物学的実施例]

一般式(I)で示される本発明化合物がケモカイン受容体(特にCCR5)に強く結合することは、以下の方法によって証明された。この方法は、台湾MDS社によって測定されたものである。

[0450] 生物学的実施例1:CCR5結合実験

ヒトCCR5安定過剰発現CHO-K1細胞の膜画分をアッセイバッファー(50mM HEPES/0.5%BSA/1mM 塩化カルシウム/5mM 塩化マグネシウム、pH7.4)に懸濁し、1ウェルあたり蛋白1μgに相当する量を48ウェルU字底ポリプロピレンプレートへ分注した。次に、非特異的結合群では非標識リガンドを0.1μMになるよう添加し、また化合物群では終濃度0.003～0.3μMになるよう化合物を添加した。続いて終濃度0.1nMになるよう[^{125}I]MIP-1βを加え、これらの混合物を25℃で120分間インキュベートした。その後、膜画分はフィルターにトラップさせ、洗浄を行ったのち、[^{125}I]MIP-1βの放射活性をγカウンターで測定した。

試験化合物の阻害率(%)は以下の計算式により算出した。

[数6]

阻害率=[(Ec－Ea)／Ec]×100

Ec:DMSOコントロール液を添加した時の放射活性－非特異的結合群の放射活性

Ea:試験化合物を添加した時の放射活性－非特異的結合群の放射活性

その結果、本発明化合物は、10μM以下のIC_{50}値を示すことがわかった。例えば、実施例15(1)で製造した化合物、実施例16(61)および実施例16(62)で製造した化合物のIC_{50}値は、ともに0.1μM以下であった。

[0451] 生物学的実施例2:本発明化合物の薬物代謝酵素の阻害作用の評価実験系

(i)ヒトCYP2C9阻害作用

佐藤らの方法(薬物動態, Xenobio. Metabol. and Dispos., 16(2), 115-126頁(2001))をもとに測定精度の向上および／または測定感度の改良等を加えることにより、本発明化合物のCYP2C9阻害活性を評価できる。

(ii)ヒトCYP3A4阻害作用

CYP3A4の阻害試験については、「DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol.28, No.12, 1440-1448頁, 2000年」に記載されている方法を適宜改善することで本発明化合物を評価した。

例えば、リン酸カリウム緩衝液(pH7.4)(最終濃度200mM)および塩化マグネシウム・六水和物(最終濃度5mM)、基質(7－ベンジルオキシキノリン(7-BQ)、最終濃度40μM)、発現系ミクロソーム(第一化学薬品、最終濃度0.25mg/mL)を加えた反応混合液を調製した。この反応混合液100μLを添加した96ウェルプレートに、アセトニトリル濃度が0.8%となるように水で調製した被験化合物溶液を50μL添加し、37℃で10分間プレインキュベーションした。さらに、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH、4mM)50μLを加えることにより反応を開始した。NADPH添加時、および30分間のインキュベーション後に各ウェルの蛍光強度を測定し、基質の代謝物であるキノリノール(quinolinol)を励起波長(excitation wavelength)409nm、蛍光波長(emission wavelength)530nmで測定した。阻害率を次式によって計算しIC_{50}値を求めた。

[数7]

阻害率(%)＝[1－{(被験化合物値－ブランク値)／(コントロール値－ブランク値)}]×100

その結果、本発明化合物は、ほとんどCYP3A4阻害作用を示さないことがわかった。例えば、実施例16(60)、実施例16(61)および実施例16(63)で製造した化合物のIC_{50}値は、すべて30μM以上であった。

[0452] [製剤実施例]

製剤例1:

N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア(10g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤、2.0g)、ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤、1.0g)、微結晶セルロース(87g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1000錠を得た。

[0453] 製剤例2:

N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア(10g)、マンニトール(200g)、蒸留水(5L)を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中10mgの活性成分を含有するアンプル1000本を得た。

産業上の利用可能性

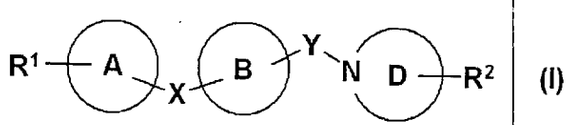
[0454] 本発明化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用、特にCCR5に特異的に結合し、CCR5拮抗薬として使用できる可能性があるので、CCR5介在性疾患、例えば、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器の拒絶反応(固形臓器移植片の拒絶、糖尿病における膵島細胞移植の拒絶、移植片対宿主病等)、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、RSV感染症等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、心血管疾患(動脈硬化症、虚血再灌流傷害の抑制等)、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。

174

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(I)

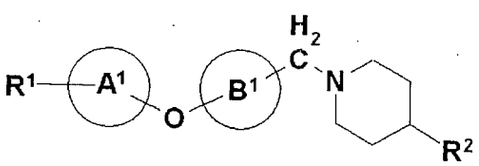
[式中、R^1は、(1)$-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$、(2)$-SO_2NR^{1C}R^{1D}$、(3)$-COOR^{1E}$、(4)$-OR^{1F}$、(5)$-S(O)_mR^{1G}$、(6)$-CONR^{1H}R^{1J}$、(7)$-NR^{1K}COR^{1L}$、(8)シアノ基、(9)ニトロ基、(10)$-NR^{1M}R^{1N}$、(11)$-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$、(12)$-N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$、(13)$-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$、(14)$-N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$、(15)$-COR^{1GG}$、(16)$-C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$、(17)$-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$、(18)$-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$、(19)$-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$、または(20)置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表し(基中、mは0、1または2を表し、R^{1A}、R^{1B}、R^{1C}、R^{1D}、R^{1E}、R^{1F}、R^{1G}、R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}、R^{1L}、R^{1M}、R^{1N}、R^{1P}、R^{1Q}、R^{1R}、R^{1S}、R^{1T}、R^{1U}、R^{1AA}、R^{1BB}、R^{1CC}、R^{1DD}、R^{1EE}、R^{1FF}、R^{1GG}、R^{1HH}、R^{1JJ}、R^{1KK}、R^{1LL}、R^{1MM}、R^{1NN}、R^{1PP}、R^{1QQ}、R^{1RR}、R^{1SS}、R^{1TT}、R^{1AAA}、R^{1BBB}およびR^{1CCC}はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表す。ただし、R^{1C}とR^{1D}、R^{1H}とR^{1J}、R^{1M}とR^{1N}、R^{1Q}とR^{1R}、R^{1BB}とR^{1CC}、R^{1EE}とR^{1FF}またはR^{1SS}とR^{1TT}は、それらが結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R^{1HH}とR^{1JJ}、R^{1LL}とR^{1MM}、R^{1QQ}とR^{1RR}またはR^{1AAA}とR^{1BBB}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換基を有していてもよい炭素環を形成してもよいものとする。)、XおよびYはそれぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表し、環Aおよび環Bは同一または異なって、さらに置換基を有していてもよい3～15員炭素環または複素環を表し、環Dは、さらに置換基を有していてもよい3～15員含窒素複素環を表し、R^2は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)シアノ基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)置換基を有していてもよいアミノ基、(6)オキソ基、(7)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、または(8)$=N-OR^6$(基中、R^6は、水素原子またはC1～4アルキル基を

表す。)を表す。ただし、R^1と環Aの置換基が一緒になって置換基を有していてもよい環を形成してよいものとする。]

で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[2] 一般式(Ia)

[化2]



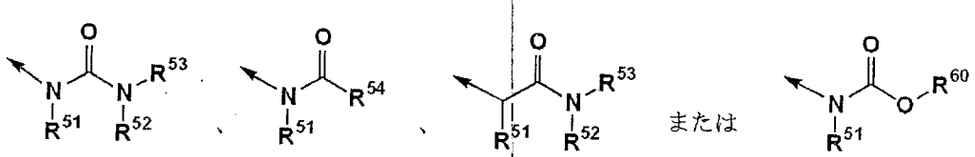
(Ia)

(式中、環A^1および環B^1は同一または異なって、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を表し、他の記号は請求項1と同じ意味を表す。ただしR^2は、オキソ基、または＝N－OR^6(基中、R^6は、水素原子またはC1～4アルキル基を表す。)を表さないものとする。)

で示される請求項1記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[3] R^2が

[化3]



または

[式中、矢印はピペリジン環との結合位置を表し、R^{51}、R^{52}、R^{53}およびR^{54}はそれぞれ独立して、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基、(4)置換基を有していてもよいC1～4アルコキシ基、(5)置換基を有していてもよいフェノキシ基、または(6)置換基を有していてもよいベンジルオキシ基を表し、R^{60}は、(1)水素原子、(2)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(3)置換基を有していてもよい3～15員複素環基を表す。]

である請求項2記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

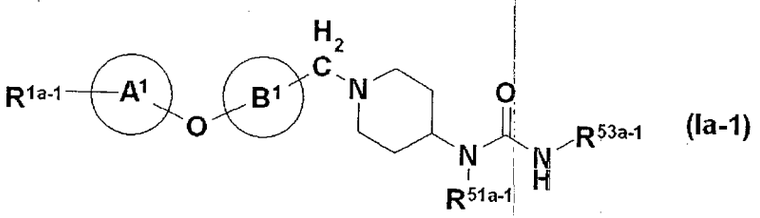
[4] R^{51}、R^{53}、R^{54}およびR^{60}がそれぞれ独立して、(1)置換基を有していてもよいベンゼン環、(2)置換基を有していてもよいピリジン環、または(3)置換基を有していてもよいベンジル基を表し、R^{52}が水素原子を表す化合物である請求項3記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[5] 置換基がハロゲン原子または置換基を有していてもよいC1～4アルキル基である請求項4記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[6] 置換基がフッ素原子、塩素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基である請求項4記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[7] 一般式(Ia－1)

[化4]



(Ia-1)

[式中、R^{1a-1}は－$CONR^{1H}R^{1J}$または－COR^{1GG}(式中、全ての記号は請求項1と同じ意味を表す。)を表し、R^{51a-1}は置換基を有していてもよい炭化水素基を表し、R^{53a-1}は(1)置換基を有していてもよいベンゼン環、または(2)置換基を有していてもよいピリジン環を表し、他の記号は請求項2と同じ意味を表す。]

で示される請求項3記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[8] R^{1GG}が置換基を有していてもよい3～15員複素環基である請求項7記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[9] R^{1GG}が置換基を有していてもよい3～8員含窒素飽和複素環基である請求項8記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[10] 3～8員含窒素飽和複素環基がピペリジン、ピペラジン、またはモルホリン環である請求項9記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[11] N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－メチル－1－ピペラジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－メトキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－[1－({6－[4－(4－モルホリニルスルホニル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－オキソ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}ウレア、N－(3－フルオロフェニル)－N－{1－[(6－{4－[(4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル)スルホニル]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、N－{1－[(6－{4－[(アミノスルホニル)アミノ]フェノキシ}－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}－N－(3－フルオロフェニル)－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド、N－(3－フルオロフェニル)－N－[1－({6－[4－(6－メチル－1，1－ジオキシド－1，2，6－チアジアジナン－2－イル)フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル)－4－ピペリジニル]－N'－(6－メチル－3－ピリジニル)ウレア、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)ベンゼンスルホンアミド、4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3－ピリジニル)アミノ]カルボニル}アミノ)－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル)オキシ]－N－(3－メトキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド、N－{4－[(5－{[4－((3－フルオロフェニル){[(6－メチル－3

－ピリジニル）アミノ]カルボニル}アミノ）－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル）オキシ]フェニル}シクロプロパンスルホンアミド、または4－[（5－{[4－（（3－フルオロフェニル）{[（6－メチル－3－ピリジニル）アミノ]カルボニル}アミノ）－1－ピペリジニル]メチル}－2－ピリジニル）オキシ]－N－（3－ヒドロキシ－3－メチルブチル）ベンゼンスルホンアミドである請求項1記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[12] 5－{[（1－{[6－（4－アセチルフェノキシ）－2－メチル－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル）（ブチル）カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－（{ブチル[1－（{2－メチル－6－[4－（メチルカルバモイル）フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル）－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ）－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[（6－{4－[（4－アセチル－1－ピペラジニル）カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル）メチル]－4－ピペリジニル}（ブチル）カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－（{ブチル[1－（{6－[4－（ジメチルカルバモイル）フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル）－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ）－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－（{ブチル[1－（{6－[4－（エチルカルバモイル）フェノキシ]－2－メチル－3－ピリジニル}メチル）－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ）－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－[（ブチル{1－[（2－メチル－6－{4－[（4－メチル－1－ピペラジニル）カルボニル]フェノキシ}－3－ピリジニル）メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル）アミノ]－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－[（ブチル{1－[（6－{4－[（4－ヒドロキシ－1－ピペリジニル）カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル）メチル]－4－ピペリジニル}カルバモイル）アミノ]－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－（{ブチル[1－（{2－メチル－6－[4－（4－モルホリニルカルボニル）フェノキシ]－3－ピリジニル}メチル）－4－ピペリジニル]カルバモイル}アミノ）－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－{[ブチル（1－{[2－メチル－6－（4－{[4－（トリフルオロメチル）－1－ピペリジニル]カルボニル}フェノキシ）－3－ピリジニル]メチル}－4－ピペリジニル）カルバモイル]アミノ}－2，4－ジフルオロベンズアミド、5－{[{1－[（6－{4－[（4－アセチル－1－ピペラジニル）カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル）メチル]－4

－ピペリジニル}(プロピル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミド、または5－{[{1－[(6－{4－[(4－アセチル－1－ピペラジニル)カルボニル]フェノキシ}－2－メチル－3－ピリジニル)メチル]－4－ピペリジニル}(2－ブチン－1－イル)カルバモイル]アミノ}－2,4－ジフルオロベンズアミドである請求項7記載の化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

[13] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

[14] ケモカイン受容体拮抗剤である請求項13記載の医薬組成物。

[15] CCR5拮抗剤である請求項14記載の医薬組成物。

[16] CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤である請求項15記載の医薬組成物。

[17] CCR5介在性疾患が、感染症、免疫疾患、炎症性疾患および／または心血管疾患である請求項16記載の医薬組成物。

[18] CCR5介在性疾患が、ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群、呼吸器合胞体ウイルス感染症、移植臓器の拒絶反応、多発性硬化症、炎症性腸疾患および／または喘息である請求項16記載の医薬組成物。

[19] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、CCR2拮抗薬、CCR3拮抗薬、CCR4拮抗薬、CCR5拮抗薬、CXCR3拮抗薬、CXCR4拮抗薬、フュージョン阻害薬、HIVの表面抗原に対する抗体、HIVのワクチン、免疫抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、疾患修飾性抗リウマチ薬、ステロイド剤、消炎酵素剤、軟骨保護薬、T細胞阻害薬、TNFα阻害薬、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL－1阻害薬、IL－6阻害薬、インターフェロンγ作動薬、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、およびメタロプロテイナーゼ阻害薬から選択される1種以上の薬とを組み合わせてなる医薬。

[20] 請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物におけるCCR5介在性疾患の予防および／または治療方法。

[21] CCR5介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための、請求項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５４６８４

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

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.　特別ページ参照

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

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）

CAplus(STN), REGISTRY(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 A	WO 2004/080966 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004.09.23, 全文 & AU 2004220225 A1 & CA 2517888 A1 & EP 1604981 A1 & BR 2004008332 A & CN 1787996 A & US 2006/178399 A1 & NO 2005004244 A	1-10, 13-19, 21 11, 12
X A	JP 2004-528318 A (エフ. ホフマン－ラ ロシュ アーゲー) 2004.09.16, 全文 & WO 02/79186 A2 & CA 2441778 A & BR 208572 A & US 2003/69276 A1 & CN 1500086 A	1, 13-19, 21 2-12

☑　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 ２８．０３．２００７	国際調査報告の発送日 １０．０４．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 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	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　８５１７ 今村　玲英子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

国際調査報告

国際出願番号 PCT／JP2007／054684

C（続き）． 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 A	WO 2004/026873 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2004.04.01, 全文, 特に, 実施例2(2), 2(3) & CA 2497903 A1 & AU 2003272879 A1 & EP 1541574 A1 & BR 2003014304 A & CN 1688577 A & US 2005/267114 A1 & NO 2005001379 A & ZA 2005002222 A	1,13-19,21 2-12
X A	WO 2002/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2002.09.26, 全文, 特に, 実施例21(6) & CA 2440264 A1 & EP 1378510 A1 & EP 1378510 B1 & BR 2002008167 A & CN 1518551 A & JP 3558079 B2 & HU 200400229 A2 & NZ 528249 A & EP 1619194 A2 & RU 2269528 C2 & AT 328884 T & PT 1378510 T & TW 254047 B & ZA 2003007167 A & NO 2003004148 A & US 2004/082584 A1 & US 7053090 B2 & JP 2004-196822 A & US 2005/215557 A1	1,13-19,21 2-12
X A	JP 2004-534787 A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) 2004.11.18, 特に, 表1, 請求項19 & WO 2002/098869 A2 & CA 2446193 A1 & US 2003/100608 A1 & AU 2002310156 A1 & US 6720321 B2 & EP 1414810 A2 & EP 1414810 B1 & AT 338035 T	1-3,13,16-19,21 2-12
X A	WO 2002/083628 A1 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) 2002.10.24, 特に, 35頁, 請求項34 & CA 2443697 A1 & EP 1381592 A1 & JP 2005-507367 T & US 2003/083333 A1 & US 6765009 B2	1-3,13,16-19,21 2-12
X A	WO 2004/043925 A2 (Neurogen Corporation) 2004.05.27, 特に, Cpd.#335, 342-344, 346-350, 356, 400他多数, 請求項94 & CA 2504941 A1 & AU 2003291403 A1 & US 2004/158067 A1 & EP 1565452 A2	1,2,13,16-19,21 2-12
PX	WO 2006/030925 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2006.03.23, 全文（ファミリーなし）	1-19,21
PX	WO 2007/022371 A2 (Anormed Inc.) 2007.02.22, 全文 & US 2007/066624 A1	1,2,13-19,21

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５４６８４

発明の属する分野の分類
C07D401/12(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/549(2006.01)i, A61K31/554(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P37/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D419/14(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５４６８４

調査を行った最小限資料
C07D401/12, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/549, A61K31/554, A61P1/04, A61P1/16, A61P9/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/12, A61P31/18, A61P37/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D417/14, C07D419/14

/85

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５４６８４

第Ⅱ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２０ 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２０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Ⅲ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

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

請求の範囲１，１３－１９，２１は、種々の構造を有する化合物を包含するが、明細書に具体的に記載されているのは、Ａがベンゼン環、Ｂがベンゼン環又はピリジン環、Ｄがピペリジン環、ＸがＯ、ＹがＣＨ２である化合物のみである。

よって、請求の範囲１，１３－１９，２１は明細書による十分な裏付けを欠いており（PCT第６条）、明細書も請求の範囲１，１３－１９，２１について明確かつ十分な開示を欠いている（PCT第５条）。

また、請求の範囲１－１９，２１に記載された「プロドラッグ」がどのような化合物を包含するものか明らかでないから、請求の範囲１－１９，２１は、PCT6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、Ａがベンゼン環、Ｂがベンゼン環又はピリジン環、Ｄがピペリジン環、ＸがＯ、ＹがＣＨ２である化合物を中心に行い、それ以外の選択肢については、完全な調査を行っていない。

108432
187

(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
2007 年9 月20 日 (20.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/105637 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	*A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)	*A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)	*A61P 31/18* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*C07D 401/14* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 419/14* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/054684

(22) 国際出願日: 2007 年3 月9 日 (09.03.2007)

(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2006-066451 2006 年3 月10 日 (10.03.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 楠田 晋也 (KUSUDA, Shinya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西山 敏彦 (NISHIYAMA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 橋村 計哉 (HASHIMURA, Kazuya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 上田 純也 (UEDA, Junya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

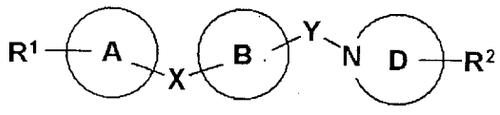
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, 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: NITROGENATED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING THE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



(I)

(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the general formula (I), a salt or N-oxide of the compound, a solvate of the compound, salt or N-oxide, or a prodrug of the compound, salt, N-oxide or solvate, which can bind specifically to CCR5 and therefore is useful for the prevention and/or treatment of a CCR5-associated disease, such as an inflammatory disease (e.g., asthma, nephritis, nephropathia, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis), an immune-mediated disease (e.g., autoimmune disease, rejection after organ transplantation, immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis), an infectious disease (e.g., infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome), an allergic disease (e.g., atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis), suppression of ischemia-reperfusion injury, acute respiratory syndrome, shock associated with a bacterial infection, diabetes, cancer metastasis or the like. (I) wherein each symbol is as defined in the description.

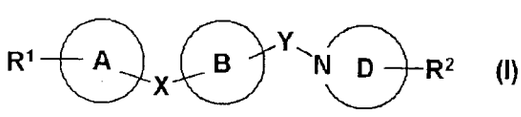
[続葉有]

WO 2007/105637 A1

WO 2007/105637 A1

(57) 要約:

一般式(I)で示される化合物、その塩、そのN－オキシド体、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、CCR5に特異的に結合することから、CCR5介在性疾患、例えば、各種炎症性疾患(喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等)、免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症等)、感染症(ヒト免疫不全ウイルス感染症、後天性免疫不全症候群等)、アレルギー疾患(アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症等)、虚血再灌流傷害の抑制、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移等の予防および／または治療に有用である。



(I)

(式中の記号は明細書中に記載の通り)。

189

108 432

DESCRIPTION

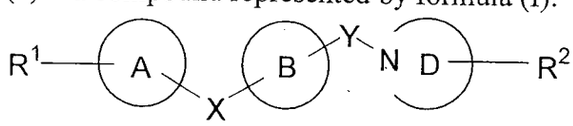
NITROGENATED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING THE DERIVETIVE AS ACTIVE INGREDIENT

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a nitrogen-containing heterocyclic derivative which is useful as medicament and a drug containing the same as the active ingredient.

Explaining in more detail about the present invention, it relates to

(1) a compound represented by formula (I):



(I)

wherein all symbols have the same meanings as described hereinafter, a salts thereof, an N-oxide thereof or a solvate thereof, or prodrugs thereof,

(2) an agent for prevention and/or treatment of CCR5-related diseases, comprising a compound represented by formula (I), a salt thereof, an N-oxide thereof or a solvate thereof, or prodrugs thereof, as an active ingredient, and

(3) a process for the preparation thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Chemokine is known as an endogeneous basic protein having leukocyte chemotactic and activating abilities and strong heparin-binding abilities. At present, it is considered that chemokine is related to not only the control of infiltration of specific leukocyte at the time of inflammations and immune responses but also the development and homing of lymphocyte under physiological conditions and migration of hemocyte precursor cells and somatic cells.

Differentiation, proliferation and cell death of hemocytes are controlled by various types of cytokine. In the living body, inflammations are found topically and differentiation, maturation and the like of lymphocytes are carried out at certain specified sites. That is, various necessary cells migrate into certain specified sites and accumulate therein to cause a series of inflammations and immune responses. Accordingly, migration of cells is also an indispensable phenomenon in addition to differentiation, proliferation and death of cells.

Migration of hemocytes in the living body starts firstly in the development stage by the shift of hematopoiesis started in the aorta-gonad-mesonephros (AGM) region into permanent hematopoiesis in bone marrow via fetal liver. Furthermore, precursor cells of T cells and thymus dendritic cells migrate from the fetal liver into the bone marrow and then into the thymus gland and cytodifferentiate under thymus environment. The T cell which received clone selection migrates into secondary lymphoid tissues and takes part in an immune response in the periphery. The Langerhans' cell of the skin activated and differentiated by capturing an antigen migrates into the T cell region of a topical lymph node and activates

naive T cell therein as a dendritic cell. The memory T cell performs its homing again into the lymph node via lymphatic and blood vessels. Also, B cell, T cell in the intestinal epithelium, γδ T cell, NKT cell and dendritic cell migrate from bone marrow without passing through the thymus gland and differentiate to take part in an immune response.

Chemokine deeply takes part in the migration of such various cells. Chemokine receptors are greatly related to the control of inflammation and immune responses through a mechanism in which they are expressed at certain specified periods in variously specific cells and the effector cells are accumulated in a region where chemokine is produced.

For example, it is reported an investigation in animal models such as CCR5-knockout mouse suggesting that CCR5 as a chemokine receptor plays a significant role in rejection in organ transplantation or autoimmune disease, etc. (Transplantation, Vol.72(7), 1199-1205 (2001); Diabetes, Vol.51(8), 2489-2495 (2002); Journal of Virology, Vol.77(1), 191-198 (2003); Journal of Immunology, Vol.164(12), 6303-6312 (2000)). It is also reported which make a comparison a risk of developing several diseases and a length of the survival of the transplanted graft, etc. between a human having inactive CCR5 and a human having wild-type one (The Lancet, Vol.357, 1758-1761 (2001); Arthritis & Rheumatism, Vol.42(5), 989-992 (1999); The Lancet, Vol.354, 1264-1265 (1999); European Journal of Immunogenetics, Vol.29(6) 525-528 (2002)). It is suggested that CCR5 is related to several diseases, but they make no reference to the effect of drugs which antagonizes CCR5 in their reports.

At present, immunosuppressive treatment for diseases in transplantation area is provided. That is, a calcineurin inhibitor such as cyclosporin or tacrolimus (FK506) is used mainly with various type of an immunosuppressant agent, for example, a TOR (target of rapamycin) inhibitor such as sirolimus (rapamycin), a non-specific antiphlogistic such as corticosteroids, an antiproliferative drug such as azathioprine, mycophenolate mofetil, etc. However, it frequently causes a chronic rejection or a severe side effect, so it is desired an useful novel immunosuppressant agent which prolongs a length of the survival of the transplanted graft and reduces the side effects in comparison with existing drugs.

An antiinflammatory drug or a drug which modulates immune function such as nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAIDs) which have an inhibitory activity against cyclooxygenase (COX), disease modifying anti-rheumatic drug (DMARDs), steroids, etc. is used for treatment for autoimmune disease or allergic diseases. The more effective a drug is, the severer a side effect caused by it is, and it is suggested that the treatment with these drugs is not an underlying remedy for the disease, but a mere symptomatic treatment.

At the same time, acquired immunodeficiency syndrome (hereinafter referred to as "AIDS") which is induced by human immunodeficiency virus (hereinafter referred to as "HIV") is one of the diseases of which their therapeutic methods are most earnestly desired in recent years. Once infection with HIV is completed in a CD4-positive cell which is a principal target cell, HIV repeats its proliferation in the body of the patient and, sooner or later, completely destroys T cell which takes charge of the immunological function. During this

process, the immunological function is gradually reduced to cause fever, diarrhea, lymph node enlargement and the like various immunodeficiency conditions which are apt to cause complications with pneumocystis carinii pneumonia and the like various opportunistic infections. Such conditions are the onset of AIDS, and it is well known that they induce and worsen Kaposi sarcoma and the like malignant tumors.

As the recent preventive and/or therapeutic methods for AIDS, attempts have been made to, e.g., (1) inhibit growth of HIV by the administration of a reverse transcriptase inhibitor or a protease inhibitor and (2) prevent or alleviate opportunistic infections by the administration of a drug having immunopotentiation activity.

Helper T cells which take charge of the central of immune system are mainly infected with HIV. It is known since 1985 that HIV uses the membrane protein CD4 expressing on the membrane of T cells in the infection (Cell, 52, 631 (1985)). The CD4 molecule is composed of 433 amino acid residues, and its expression can be found in macrophages, some B cells, vascular endothelial cells, Langerhans' cells in skin tissues, dendritic cells in lymphoid tissues, glia cells of the central nervous system and the like, in addition to the mature helper T cells. However, since it has been revealed that the infection with HIV is not completed by the CD4 molecule alone, a possibility has been suggested on the presence of factors other than the CD4 molecule, which are related to the infection of cells with HIV.

CCR5, which is a receptor of RANTES, MIP-1α and MIP-1β, is also used at the time of the infection with a macrophage tropic (R5) HIV (Science, 272, 1955 (1996)).

Accordingly, substances which can compete with CCR5 for HIV, or which can bind to HIV virus thus causing the virus unable to bind to CCR5, could become HIV infection inhibitors.

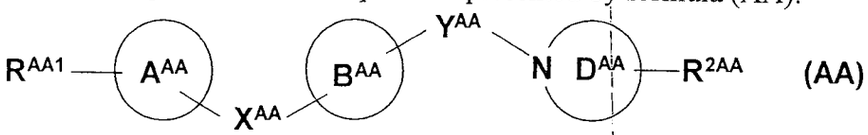
It is also reported a possibility that the CCR5 is used in the infection with Respiratory Syncytial Virus (hereinafter referred to as "RSV").

It is reported that CCR5 are expressed in arteriosclerotic plaque, so it is considered that chemokine receptor modulators are also useful in treating cardiovascular diseases.

Based on the above, it is considered that chemokine (for example, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, etc.) receptors, especially CCR5 are deeply related to the inflammation, immunological diseases, infectious diseases (infection with HIV, infection with RSV, etc.; and cardiovascular diseases. For example, it is considered that they are related to various inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis, etc.; immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation (rejection of graft of solid organ, rejection of graft of pancreatic islet cells in therapy for diabetes, GVHD (graft-versus-host disease), etc.; immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.; infectious diseases (infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with RSV, etc.; allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchoplumonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.;

cardiovascular diseases (arteriosclerosis, ischemic reperfusion injury, etc.; acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes mellitus, cancer metastasis and the like.

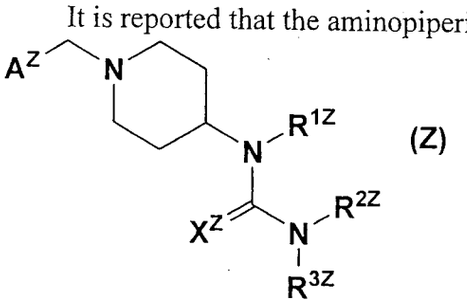
It is reported that a compound represented by formula (AA):



(AA)

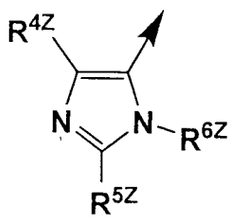
wherein R^{AA1} is a hydrogen atom, or an acidic group which may be protected; X^{AA} and Y^{AA} each independently represents a bond or a spacer containing 1 or 3 atoms as a main chain; ring A^{AA} and ring B^{AA} may be the same or different and represent a 3- to 15-membered homocyclic, or a heterocyclic group which may have further substituent(s); ring D^{AA} represents a 3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s); R^{2AA} represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), (3) a cyano group, (4) a hydroxyl group which may be protected, (5) an amino group which may have a substituent(s), (6) an oxo group, (7) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), or (8) = N-OR^{6AA}, wherein R^{6AA} a hydrogen atom or a C1-4 alkyl group, a salt thereof or a solvate thereof, or prodrugs thereof is useful as an agent for treatment and/or prevention of CCR5-related diseases (ref. Patent Reference 1).

It is reported that the aminopiperidine derivatives represented by formula (Z):

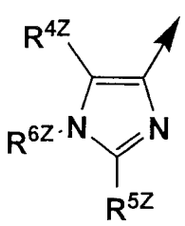


(Z)

wherein R^{1Z} is a hydrogen atom or a C1-12 alkyl group; R^{2Z} and R^{3Z} each independently represents a hydrogen atom or a C1-12 alkyl group; X^Z is a nitrogen atom or an oxygen atom; and A^Z is



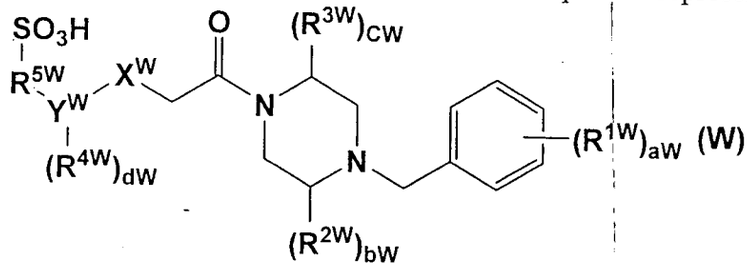
or



wherein R^{4Z} is a hydrogen atom, a C1-12 alkyl group, a C3-8 cycloalkyl group, an aryl group, a substituted aryl group, aryl-C(=O)-, or aryl-CH(OH)-; R^{5Z} is a hydrogen atom, a C1-12 alkyl group, a C1-4 alkoxy group, a halogen atom, or COR^Z; and R^{6Z} is a hydrogen atom, a C1-12 alkyl group, or a substituted C1-4 alkyl group as long as the definition of each symbol is an excerpt partially,

are useful as inhibitors of the chemokine receptors (ref. Patent Reference 2).

It is disclosed that the sulfonic acid compounds represented by formula (W):



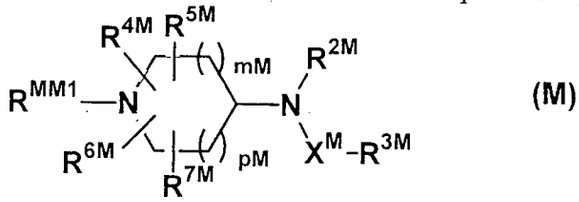
(W)

wherein X^W is -O-, -S-, $-CH_2-$ or $-NR^{6W}$; Y^W is C6-10 aryl or C2-9 heteroaryl; R^{1W} is selected from the group consisting of a hydrogen atom, -OH, a halogen atom, and a C1-8 alkyl group which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s), etc.; R^{2W} and R^{3W} are selected from the group consisting of a hydrogen atom, oxo group, and a C1-8 alkyl group which may be substituted with 1 to 3 fluorine atom(s), etc.; R^{4W} is selected from the group consisting of a hydrogen atom, -OH, a halogen atom, and –CN, etc.; R^{5W} is a C1-8 alkyl group; aW is 0 to 5; bW is 0 to 2; cW is 0 to 2; and dW is 0 to 4. With the proviso that the definition of each symbol is an excerpt partially,
pharmacological acceptable salts thereof and prodrugs thereof are selective antagonists of CCR1 (ref. Patent Reference 3).

Moreover, 1-(4-pyridyl)-piperazine derivatives are described as CCR5 antagonists (ref. Patent Reference 4).

On the other hand, it is reported that triazaspiro[5.5]undecane derivatives, quaternary ammonium salts thereof or N-oxides thereof, or pharmacologically acceptable salts thereof regulate the effect of chemokine/chemokine receptor (CCR), so they are useful for prevention and/or treatment of various inflammatory diseases, asthma, atopic dermatitis, urticaria, allergic diseases (allergic bronchopulmonary aspergillosis or allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, rhinitis, conjunctivitis, ischemic reperfusion disorder, multiple sclerosis, ulcerative colitis, acute respiratory distress syndrome, cytotoxic shock, diabetes, autoimmune disease, in transplanted organ rejection reactions, immunosuppression, cancer metastasis and acquired immune deficiency syndrome (ref. Patent Reference 5).

It is also described that the compounds represented by formula (M):



(M)

are modulators of chemokine receptor activity (ref. Patent Reference 6).

Patent Reference 1: WO2004/080966
Patent Reference 2: WO02/079186
Patent Reference 3: WO02/102787

Patent Reference 4: US Patent 6,391,865
Patent Reference 5: WO01/040227
Patent Reference 6: WO01/087839

DISCLOSURE OF THE INVENTION

PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION

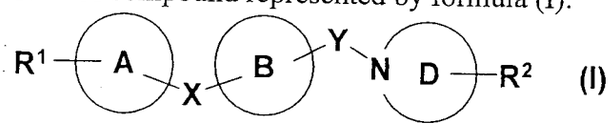
The compound having an antagonistic activity against CCR5 is useful as an agent for prevention and/or treatment of CCR5-related diseases, and it is known that various side effects (for example, liver damage, etc.) are caused by drug metabolizing enzyme inhibitory activity such as cytochrome P450 (hereinafter referred to as CYP) according to a partial structure of the compound. Therefore, it is desired to develop CCR5 antagonists which exert fewer side effects and can be used safely.

MEANS FOR SOLVING THE PROBLEMS

In order to find a compound which has an antagonistic activity against a chemokine receptor, especially CCR5, the present inventors have conducted intensive studies and found that the compound represented by formula (I) of the present invention specifically binds CCR5, and also found surprisingly that the compound of the present invention exerts less influence on a drug metabolizing enzyme such as CYP, which was a problem of conventionally known CCR5 antagonists, and therefore exerts less side effects such as liver damage when used as CCR5 antagonists and have very high safety. Thus, the present invention has been completed.

The present invention relates to

1. A compound represented by formula (I):



(I)

wherein R^1 represents (1)-$N(R^{1A})SO_2$-R^{1B}, (2)-$SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3)-$COOR^{1E}$, (4) -OR^{1F}, (5) -$S(O)_mR^{1G}$, (6) -$CONR^{1H}R^{1J}$, (7) -$NR^{1K}COR^{1L}$, (8) a cyano group, (9) a nitro group, (10) -$NR^{1M}R^{1N}$, (11) -$N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) -$N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) -$N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) -$N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) -$COR^{1GG}$, (16) -$C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) -$C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2$-$R^{1PP}$, (18) -$C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) -$C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, or (20) 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s);

wherein m is 0, 1 or 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} and R^{1CCC} each independently represents a hydrogen atom, a hydrocarbon group which may have a substituent(s), or a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), as long as R^{1C} and R^{1D}, R^{1H} and R^{1J}, R^{1M} and R^{1N}, R^{1Q} and R^{1R}, R^{1BB} and R^{1CC}, R^{1EE} and R^{1FF}, or R^{1SS} and R^{1TT} may form a nitrogen-containing

heterocyclic group which may have a substituent(s) together with a nitrogen atom to which they bind, and R^{1HH} and R^{1JJ}, R^{1LL} and R^{1MM}, R^{1QQ} and R^{1RR}, or R^{1AAA} and R^{1BBB} may form a carbocyclic group which may have a substituent(s) together with a carbon atom to which they bind;

X and Y each independently represents a bond or a spacer containing 1 or 3 atoms as a main chain;

ring A and ring B may be the same or different and represent a 3- to 15-membered carbocyclic or a heterocyclic group which may have further substituent(s);

ring D represents a 3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s); and

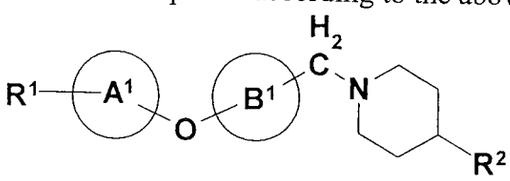
R^2 represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), (3) a cyano group, (4) a hydroxyl group which may be protected, (5) an amino group which may have a substituent(s), (6) an oxo group, (7) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), or (8) =N-OR^6;

wherein R^6 represents a hydrogen atom or a C1-4 alkyl group,

as long as R^1 and a substituent of ring A may form a ring which may have a substituent(s);

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

2 the compound according to the above-described 1, which is represented by formula (Ia):



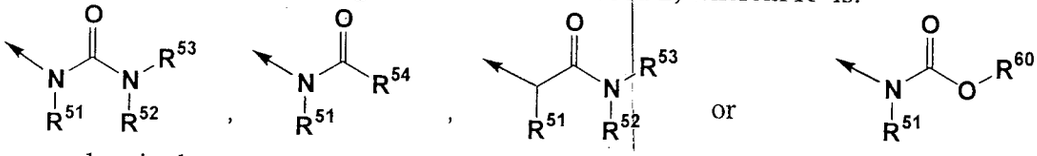
(Ia)

wherein ring A^1 and ring B^1 may be the same or different and represent a benzene or pyridine ring which may have further substituent(s); and other symbols have the same meaning as described in the above-described 1, as long as R^2 does not represent an oxo group, or =N-OR^6,

wherein R^6 represents a hydrogen atom or C1-4 alkyl group,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

3. the compound according to the above-described 2, wherein R^2 is:



wherein the arrow represents a binding position to piperidine ring; R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54} each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), (3) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), (4) a C1-4 alkoxy group which may have a substituent(s), (5) a phenoxy group which may have a substituent(s), or (6) a benzyloxy group which may have a substituent(s); and R^{60} represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), or (3) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s),

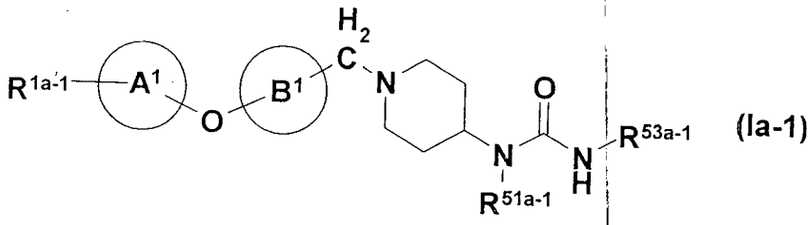
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

4. the compound according to the above-described 3, wherein R^{51}, R^{53}, R^{54} and R^{60} each independently represents (1) a benzene ring which may have a substituent(s), (2) a pyridine ring which may have a substituent(s), or (3) a benzyl group which may have a substituent(s); and R^{52} is a hydrogen atom, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

5. the compound according to the above-described 4, wherein the substituent is a halogen atom or a C1-4 alkyl group which may have a substituent(s), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

6. the compound according to the above-described 4, wherein the substituent is a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, or a trifluoromethyl group, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

7. the compound according to the above-described 3, which is represented by formula (Ia-1):



(Ia-1)

wherein R^{1a-1} represents $-CONR^{1H}R^{1J}$ or $-COR^{1GG}$, wherein all symbols have the same meanings as described in the above-described 1; R^{51a-1} represents a hydrocarbon group which may have a substituent(s); R^{53a-1} represents (1) a benzene ring which may have a substituent(s) or (2) a pyridine ring which may have a substituent(s); and other symbols have the same meanings as described in the above-described 2,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

8. the compound according to the above-described 7, wherein R^{1GG} is a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s),

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

9. the compound according to the above-described 8, wherein R^{1GG} is a 3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group which may have a substituent(s),

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

10. the compound according to the above-described 9, wherein the 3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group is a piperidine, piperazine or morpholine ring,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

11. the compound according to the above-described 7, which is

N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide,

N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-[1-({6-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea,

N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea,

N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,

N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide,

N-(3-fluorophenyl)-N-[1-({6-[4-(6-methyl-1,1-dioxide-1,2,6-thiadiazinan-2-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzenesulfonamide,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide,

N-{4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}cyclopropanesulfonamide, or

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)benzenesulfonamide,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

12. the compound according to the above-described 7, which is

5-{[(1-{[6-(4-acetylphenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({6-[4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({6-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide,

5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}phenoxy)-

3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, or

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(2-butyn-1-yl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

13. a pharmaceutical composition comprising the compound represented by formula (I) according to the above-described 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof;

14. the pharmaceutical composition according to the above-described 13, which is a chemokine receptor antagonist;

15. the pharmaceutical composition according to the above-described 14, which is a CCR5 antagonist;

16. the pharmaceutical composition according to the above-described 15, which is an agent for prevention and/or treatment of CCR5-related diseases;

17. the pharmaceutical composition according to the above-described 16, wherein the CCR5-related diseases are infectious diseases, immunological diseases, inflammatory diseases and/or cardiovascular diseases;

18. the pharmaceutical composition according to the above-described 16, wherein the CCR5-related diseases are infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with Respiratory Syncytial Virus, rejection in organ transplantation, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and/or asthma;

19. a medicament comprising a combination of the compound represented by formula (I) according to the above-described 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof, and one or more agent(s) selected from a reverse transcriptase inhibitor, a protease inhibitor, an integrase inhibitor, a CCR2 antagonist, a CCR3 antagonist, a CCR4 antagonist, a CCR5 antagonist, a CXCR3 antagonist, a CXCR4 antagonist, a fusion inhibitor, an antibody against a surface antigen of HIV, and a vaccine of HIV, an immunosuppressant agent, a nonsteroidal antiinflammatory drug, a disease modifying anti-rheumatic drug, steroids, an antiinflammatory enzyme preparations, a chondroprotective agents, a T-cell inhibitor, a TNFα inhibitor, a prostaglandin synthase inhibitor, an IL-1 inhibitor, an IL-6 inhibitor, an interferon gamma agonist, prostaglandins, a phosphodiesterase inhibitor, and a metalloproteinase inhibitor;

20. a method for preventing or treating a CCR5-related disease in a mammal, which comprises administering to a mammal an effective amount of the compound represented by formula (I) according to the above-described 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof;

21. use of the compound represented by formula (I) according to the above-described 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of

an agent for prevention and/or treatment of a CCR5-related disease; and

22. a process for preparation of the compound represented by formula (I) according to the above-described 1, a salt thereof, an N-oxide thereof or a solvate thereof, or a prodrug thereof.

EFFECT OF THE INVENTION

The compound of the present inventention specifically binds chemokine receptor, especially CCR5, and have an antagonistic activity against it, so they may be used as CCR5 antagonists, so it is useful as an agent for prevention and/or treatment of CCR5-related diseases. It does not exhibit CYP inhibitory activity and scarcely cause various side effects caused by drug metabolizing enzyme inhibition, and thus they can be used very safely.

BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

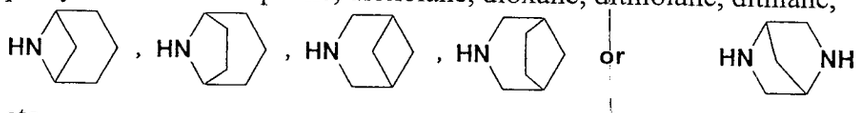
The "hydrocarbon group" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" represented by R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC} includes, for example, (a) a C1-15 alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl group, etc.; (b) a C3-8 cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl group, etc.; (c) a C2-10 alkenyl group such as vinyl, allyl, 2-methylallyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-octenyl group, etc.; (d) a C2-10 alkynyl group such as ethynyl, 2-propynyl, 3-hexynyl group, etc.; (e) a C3-10 cycloalkenyl group such as cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl group, etc.; (f) a C6-14 aryl group such as phenyl, naphthyl group, etc.; (g) a C7-16 aralkyl group such as benzyl, phenylethyl group, etc.; (h) a (C3-8 cycloalkyl)-(C1-4 alkyl) group such as cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, cyclohexylpropyl, 1-methyl-1-cyclohexylmethyl, cyclopropylethyl group, etc.

The "3- to 15-membered heterocyclic group" in the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC} includes a "3- to 15-membered unsaturated heterocycle" or a "3- to 15-membered saturated heterocycle". The "3- to 15-membered unsaturated heterocycle" includes, for example, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, azepine, diazepine, furan, pyran, oxepine, thiophene, thiopyran, thiepine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole, oxazine, oxadiazine, oxazepine, oxadiazepine, thiadiazole, thiazine, thiadiazine, thiazepine, thiadiazepine, indole, isoindole, indolizine, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, dithianaphthalene, indazole, quinoline, isoquinoline, quinolidine, purine, phthalazine, naphthylidine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, benzoxazole, benzothiazole, benzimidazole, chromene, benzoxepine,

200

benzoxazepine, benzoxadiazepine, benzothiepine, benzothiazepine, benzothiadiazepine, benzazepine, benzodiazepine, benzofurazan, benzothiadiazole, benzotriazole, carbazole, β-carboline, acridine, phenazine, dibenzofuran, xanthene, dibenzothiophene, phenothiazine, phenoxadine, phenoxathiin, thianthrene, phenanthridine, phenanthroline, perimidine, pyrroline, imidazoline, triazoline, tetrazoline, pyrazoline, dihydropyridine, tetrahydropyridine, dihydropyrazine, tetrahydropyrazine, dihydropyrimidine, tetrahydropyrimidine, dihydropyridazine, tetrahydropyridazine, dihydroazepine, tetrahydroazepine, dihydrodiazepine, tetrahydrodiazepine, dihydrofuran, dihydropyran, dihydrooxepine, tetrahydrooxepine, dihydrothiophene, dihydrothiopyran, dihydrothiepine, tetrahydrothiepine, dihydrooxazole, dihydroisoxazole, dihydrothiazole, dihydroisothiazole, dihydrofurazan, dihydrooxadiazole, dihydrooxazine, dihydrooxadiazine, dihydrooxazepine, tetrahydrooxazepine, dihydrooxadiazepine, tetrahydrooxadiazepine, dihydrothiadiazole, dihydrothiazine, dihydrothiadiazine, dihydrothiazepine, tetrahydrothiazepine, dihydrothiadiazepine, tetrahydrothiadiazepine, indoline, isoindoline, dihydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophene, dihydroisobenzothiophene, dihydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, dihydroquinazoline, tetrahydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline, benzoxathiane, dihydrobenzoxazine, dihydrobenzothiazine, pyrazinomorpholine, dihydrobenzoxazole, dihydrobenzothiazole, dihydrobenzimidazole, dihydrobenzazepine, tetrahydrobenzazepine, dihydrobenzodiazepine, tetrahydrobenzodiazepine, benzodioxepane, dihydrobenzoxazepine, tetrahydrobenzoxazepine, dihydrocarbazole, tetrahydrocarbazole, dihydroacridine, tetrahydroacridine, dihydrodibenzofuran, dihydrodibenzothiophene, tetrahydrodibenzofuran, tetrahydrodibenzothiophene, dioxaindane, benzodioxane, chroman, benzodithiolane, benzodithiane ring, etc. The "3- to 15-membered saturated heterocycle" includes, for example, aziridine, azetidine, azocane, pyrrolidine, imidazolidine, triazolidine, tetrazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine, perhydropyrimidine, perhydropyridazine, azepane (perhydroazepine), perhydrodiazepine, oxilane, oxetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, perhydrooxepine, thiirane, thietane, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyran, perhydrothiepine, tetrahydrooxazole (oxazolidine), tetrahydroisoxazole (isooxazolidine), tetrahydrothiazole (thiazolidine), tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), tetrahydrofurazan, tetrahydrooxadiazole (oxadiazolidine), tetrahydrooxazine, tetrahydrooxadiazine, perhydrooxazepine, perhydrooxadiazepine, tetrahydrothiadiazole (thiadiazolidine), tetrahydrothiazine, tetrahydrothiadiazine, perhydrothiazepine, perhydrothiadiazepine, morpholine, thiomorpholine, oxathiane, perhydrobenzofuran, perhydroisobenzofuran, perhydrobenzothiophene, perhydroisobenzothiophene, perhydroindazole, perhydroquinoline, perhydroisoquinoline, perhydrophthalazine, perhydronaphthylidine, perhydroquinoxaline, perhydroquinazoline, perhydrocinnoline, perhydrobenzoxazole, perhydrobenzothiazole,

perhydrobenzimidazole, perhydrocarbazole, perhydroacridine, perhydrodibenzofuran, perhydrodibenzothiophene, dioxolane, dioxane, dithiolane, dithiane,



etc.

The "3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group" in the "3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{1GG} includes, for example, a 3- to 8-membered saturated heterocycle containing at least one nitrogen atom in the ring among the above-described "3- to 15-membered saturated heterocyclic group". The "3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group" includes, for example, aziridine, azetidine, azocane, pyrrolidine, imidazolidine, triazolidine, tetrazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine, perhydropyrimidine, perhydropyridazine, azepane (perhydroazepine), perhydrodiazepine, tetrahydrooxazole (oxazolidine), tetrahydroisoxazole (isooxazolidine), tetrahydrothiazole (thiazolidine), tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), tetrahydrofurazan, tetrahydrooxadiazole (oxadiazolidine), tetrahydrooxazine, tetrahydrooxadiazine, perhydrooxazepine, perhydrooxadiazepine, tetrahydrothiadiazole (thiadiazolidine), tetrahydrothiazine, tetrahydrothiadiazine, perhydrothiazepine, perhydrothiadiazepine, morpholine, etc.

The 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s) represented by R^{1GG} is more preferably a 3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group which may have a substituent(s), particularly preferably aziridine, azetidine, azocane, pyrrolidine, piperidine, piperazine, perhydropyrimidine, azepane (perhydroazepine), perhydrodiazepine, or morpholine which may have a substituent(s), and still more preferably piperazine, piperidine, or morpholine which may have a substituent(s).

The "substituent" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC} includes, for example, (1) a nitro group, (2) a hydroxyl group, (3) an oxo group, (4) a thioxo group, (5) a cyano group, (6) a carbamoyl group, (7) an aminocarbonyl group substituted by one or two C1-8 hydrocarbon group(s) substituted by one or two substituent(s) selected from (a) a hydroxyl group, (b) an amino group, (c) a C1-4 alkoxy group, (d) a mono- or disubstituted amino substituted by a C1-8 hydrocarbon group, etc. (herein, the "C1-8 hydrocarbon group" is the hydrocarbon group having 1 to 8 carbon atoms.), (e) a carboxyl group, and (f) a C1-6 alkoxy-carbonyl, etc. (herein, the "C1-8 hydrocarbon group" is the "hydrocarbon group" having 1 to 8 carbon atoms among beforementioned "hydrocarbon group".) (e.g., N-methylaminocarbonyl, N-ethylaminocarbonyl, N-propylaminocarbonyl, N-butylaminocarbonyl, N-cyclohexylmethylaminocarbonyl, N,N-dimethylaminocarbonyl, N-butyl-N-cyclohexylmethylaminocarbonyl, N-cyclohexylaminocarbonyl, phenylaminocarbonyl,

N-(2-methoxyethyl)aminocarbonyl, N-(2-hydroxyethyl)aminocarbonyl, N-(2-aminoethyl)aminocarbonyl, N-[2-(N',N'-dimethylamino)ethyl]aminocarbonyl, N-(2-carboxyethyl)aminocarbonyl, N-(2-methoxycarbonylethyl)aminocarbonyl, etc.) , (8) a carboxyl group, (9) a C1-6 alkoxy-carbonyl group (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl group, etc.), (10) a sulfo group(-SO_3H), (11) a halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine), (12) a C1-6 alkoxy group which may have a substituent(s) by a halogen atom (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy group, etc.), (13) a phenoxy group, (14) a halogenophenoxy group (e.g., o-, m- or p-chlorophenoxy, o-, m- or p-bromophenoxy group, etc.), (15) a C1-6 alkylthio group (e.g., methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, tert-butylthio group, etc.), (16) a phenylthio group, (17) a C1-6 alkylsulfinyl group (e.g., methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl group, etc.), (18) a C1-6 alkylsulfonyl group (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl group, etc.), (19) an amino group, (20) a C1-6 lower acylamino group (e.g., acetylamino, propionylamino group, etc.), (21) an amino group which is mono- or disubstituted by a hydrocarbon group (the "hydrocarbon group" has the same meaning as described in the "hydrocarbon group" and may be substituted by oxo, amino which may have a substituent(s) by an optional substituent (e.g., hydrocarbon group, etc.), carbamoyl, a halogen atom, hydroxyl group, etc., for example, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, cyclohexylamino, 1-carbamoyl-2-cyclohexylethylamino, N-butyl-N-cyclohexylmethylamino, phenylamino group, etc.), (22) a C1-8 acyl group (e.g., formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, cyclohexylcarbonyl group, etc.), (23) a C6-10 aryl-C1-4 lower acyl group (e.g., benzoyl, benzylcarbonyl group, etc.), (24) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have 1 to 4 substituents(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom such as bromine, chlorine, fluorine, etc., (b) a hydrocarbon group which may have a substituent(s) by oxo or hydroxy (this "hydrocarbon group" has the same meaning as described in the "hydrocarbon group", for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, benzyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl group, etc.), (c) a halogenophenoxy group (e.g., o-, m- or p-chlorophenoxy, o-, m- or p-bromophenoxy group, etc.), and (d) oxo, and contains 1 to 4 hetero atom(s) selected from the group consisting of oxygen, sulfur and nitrogen other than a carbon atom (e.g., thienyl, furyl, pyrazolyl, tetrahydropyranyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, piperidino, morpholino, dihydropyridyl, N-methylpiperazinyl, N-ethylpiperazinyl group, etc.) , (25) a C1-10 haloalkyl group (e.g., difluoromethyl, trifluoromethyl, trifluoroethyl, chloromethyl, dichloromethyl, trichloroethyl group, etc.), (26) a hydroxyimino group, (27) a C1-4 alkyloxyimino group (e.g., methyloxyimino, ethyloxyimino group, etc., (28) a C1-4 alkylsulfonyl amino group (for

example, methylsulfonyl amino, ethylsulfonyl amino, benzylsulfonyl amino group, etc., (29)arylsulfonyl amino group (e.g., phenylsulfonyl amino, p-toluenesulfonyl amino group, etc.), (30) a cyclic aminocarbonyl group (e.g., 1-aziridinylcarbonyl, 1-azetidinylcarbonyl, 1-pyrrolidinylcarbonyl, 1-piperidinylcarbonyl, N-methylpiperazinylcarbonyl, morpholinocarbonyl group, etc.), (31) a C1-8 hydrocarbon group substituted by 1 to 2 group(s) selected from the group consisting of (a) a hydroxyl group, (b) an amino group, (c) a C1-4 alkoxy group, (d) an amino group which is mono- or disubstituted by a C1-8 hydrocarbon group, (e) an aminocarbonyl group which is mono- or disubstituted by a C1-8 hydrocarbon group which may have a substituent(s) (the substituent inclues, for example, (a) a hydroxyl group, (b) an amino group, (c) a C1-4 alkoxy group, (d) an amino group which is mono- or disubstituted by a C1-8 hydrocarbon group, (e) a carboxyl group, and (f) a C1-6 alkoxy-carbonyl group, and may be substituted by 1 to 2 substituents.) (herein, the "C1-8 hydrocarbon group" is the "hydrocarbon group" having 1 to 8 carbon atoms.) (e.g., hydroxymethyl, hydroxyethyl, aminomethyl, methoxymethyl, N,N-dimethylaminomethyl, carbamoylmethyl, N-methylaminocarbonylmethyl, N,N-dimethylaminocarbonylmethyl group, etc.) , (32) a (C1-4 alkoxy)-(C1-4 alkyl) group (e.g., methoxyethyl group, etc.), (33) a C1-8 acyloxy group (e.g., formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, cyclohexylcarbonyloxy group, etc.), or a benzoyloxy group, (34) an amidino group, (35) an imino group, (36) an acylamino group having 1 to 8 carbon atoms which may be substituted by halogen (e.g., formamide, acetamide, trifluoroacetamide, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, cyclohexylcarbonylamino group, etc., (37) a benzamide group, (38) a carbamoylamino group, (39) an N-C1-4 alkylcarbamoylamino group (e.g., N-methylcarbamoylamino, N-ethylcarbamoylamino, N-propylcarbamoylamino, N-isopropylcarbamoylamino, N-butylcarbamoylamino group, etc.), (40) an N,N-di-C1-4 alkylcarbamoylamino group (e.g., N,N-dimethylcarbamoylamino, N,N-diethylcarbamoylamino, N,N-dipropylcarbamoylamino, N,N-dibutylcarbamoylamino group, etc.), (41) a C1-3 alkylenedioxy group (e.g., methylenedioxy, ethylenedioxy group, etc.), (42) $-B(OH)_2$, (43) an epoxy group, (44) a mercapto group, (45) a sulfino group, (46) a phosphono group, (47) a sulfamoyl group, (48) a C1-6 monoalkylsulfamoyl group (e.g., N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-butylsulfamoyl group, etc.), (49) a di-C1-4 alkylsulfamoyl group (e.g., N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N,N-dipropylsulfamoyl, N,N-dibutylsulfamoyl group, etc.), (50) a phenylsulfinyl group, (51) a phenylsulfonyl group, (52) an azide group, or (53) a hydrocarbon group which may have a substituent(s) by 1 to 2 groups selected from the group consisting of (a) a hydroxyl group, (b) an amino group, (c) a carboxyl group, and (d) a C1-6 alkoxy group (this "hydrocarbon group" has the same meaning as described in the "hydrocarbon group" and includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, vinyl, ethynyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, benzyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, cyclohexylethyl, 2-hydroxyethyl, 2-aminoethyl, 2-carboxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl group, etc.). The "hydrocarbon group which may have a

substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" may have 1 to 10 substuituent(s) selected from the above-described (1) to (53). When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "substituents" in the "3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{1GG} has the same meaning as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}.

The "nitrogen-containing heterocyclic group" in the "nitrogen-containing heterocyclic group which may have a substituent(s)" formed by R^{1C} and R^{1D}, R^{1H} and R^{1J}, R^{1M} and R^{1N}, R^{1Q} and R^{1R}, R^{1BB} and R^{1CC}, R^{1EE} and R^{1FF}, or R^{1SS} and R^{1TT} together with a nitrogen atom to which they bind include, for example, aziridine, azetidine, pyrroline, pyrrolidine, imidazoline, imidazolidine, dihydropyridine, tetrahydropyridine, piperidine, dihydropyrazine, tetrahydropyrazine, piperazine, perhydropyrimidine, perhydropyridazine, tetrahydroazepine, azepane (perhydroazepine), tetrahydrodiazepine, perhydrodiazepine, tetrahydrooxazole (oxazolidine), tetrahydrothiazole (thiazolidine), tetrahydrooxazine, perhydrooxazepine, tetrahydrothiazine, perhydrothiazepine, morpholine, thiomorpholine ring, etc.

The "substituents" in the "nitrogen-containing heterocyclic group which may have a substituent(s)" formed by R^{1C} and R^{1D}, R^{1H} and R^{1J}, R^{1M} and R^{1N}, R^{1Q} and R^{1R}, R^{1BB} and R^{1CC}, R^{1EE} and R^{1FF}, or R^{1SS} and R^{1TT} together with a nitrogen atom to which they bind have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 5 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "carbocyclic group" in the "carbocyclic group which may have a substituent(s)" formed by R^{1HH} and R^{1JJ}, R^{1LL} and R^{1MM}, R^{1QQ} and R^{1RR}, or R^{1AAA} and R^{1BBB} together with a carbon atom to which they bind includes, for example, a C3-8 cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, etc.; and a C3-10 cycloalkenyl group (e.g., cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl group, etc.).

The "substituents" in the "carbocyclic group which may have a substituent(s)" formed by R^{1HH} and R^{1JJ}, R^{1LL} and R^{1MM}, R^{1QQ} and R^{1RR}, or R^{1AAA} and R^{1BBB} together with a carbon atom to which they bind have the same meaning as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P},

R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 5 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "3- to 15-membered heterocyclic group" in the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^1 includes, for example, the "3- to 15-membered heterocyclic group" in the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC} and the ring formed by together with R^{1A} and R^{1B}, R^{1K} and R^{1L}, R^{1P} and R^{1Q}, R^{1S} and R^{1U}, R^{1AA} and R^{1BB}, or R^{1DD} and R^{1EE}. The ring formed by R^{1A} and R^{1B}, R^{1K} and R^{1L}, R^{1P} and R^{1Q}, R^{1S} and R^{1U}, R^{1AA} and R^{1BB}, or R^{1DD} and R^{1EE} includes, for example, 1,2-thiazinane 1,1-dioxide, 2-piperidinone, tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone, 1,2,6-thiadiazinane 1,1-dioxide, tetrahydro-2(1H)-pyrimidinethione, isothiazolidine 1,1-dioxide, 2-pyrrolidinone, 2-imidazolidinone, 1,2,5-thiadiazolidine 1,1-dioxide, 2-imidazolidinethione, 1,2-thiazepane 1,1-dioxide, 2-azepanone, 1,3-diazepan-2-one, 1,2,7-thiadiazepane 1,1-dioxide, 1,3-diazepane-2-thione, 2,5-piperazinedione, 1,4,3,5-oxathiadiazepan-2-one 4,4-dioxide, 1,4,3,5-oxathiadiazepane 4,4-dioxide ring, etc.

The "substituents" in the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" in R^1 have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "spacer containing 1 to 3 atoms as a main chain" represented by X and Y means a space formed by 1 to 3 continued atoms of a main chain. In this case, the "number of atoms as a main chain" should be counted such that atoms as a main chain become minimum. The "spacer containing 1 or 3 atoms as a main chain" includes, for example, a bivalent group comprising 1 to 3 selected from $-CR^7R^8-$, $-NR^9-$, -CO-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ and $-C(=N-OR^{10})-$ (wherein R^7 and R^8 are each independently a hydrogen atom, C1-4 alkyl, $-OR^{11}$, benzyl or phenyl, R^9 is hydrogen atom, C1-4 alkyl, benzyl or phenyl, R^{10} and R^{11} are each independently hydrogen atom or C1-4 alkyl.). In the case, the "C1-4 alkyl group" represented by R^7 to R^{10} includes, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl group, etc. Concretely, the "spacer having from 1 to 3 atoms as a main chain" include, for example, $-CR^7R^8-$, $-NR^9-$, -CO-, -O-, -S-, $-C(=N-OR^{10})-$, $-NR^9CO-$, $-CONR^9-$, $-NR^9COCR^7R^8-$ or $-CONR^9CR^7R^8-$ (wherein R^7 to R^{10} have the same meanings as described above.).

The "3- to 15-membered carbocyclic group" in the "3- to 15-membered carbocyclic group or heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by ring A and ring B includes, for example, a "C3-15 cyclic hydrocarbon", etc. The "cyclic hydrocarbon" in the "C3-15 cyclic hydrocarbon" includes, for example, an "unsaturated cyclic hydrocarbon" or a "saturated cyclic hydrocarbon". The "saturated cyclic hydrocarbon" includes, for example, cycloalkane such as cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, cyclooctane, cyclononane, cyclodecane, cycloundecane, cyclododecane, cyclotridecane, cyclotetradecane or cyclopentadecane etc; perhydropentalene; perhydroazulene; perhydroindene; perhydronaphthalene; perhydroheptalene; spiro[4.4]nonane; spiro[4.5]decane; spiro[5.5]undecane; bicyclo[2.2.1]heptane; bicyclo[3.1.1]heptane; bicyclo[2.2.2]octane; adamantane; noradamantane, etc. The "unsaturated cyclic hydrocarbon" includes, for example, cycloalkene such as cyclopentene, cyclohexene, cycloheptene, cyclooctene, cyclopentadiene, cyclohexadiene, cycloheptadiene or cyclooctadiene etc; benzene; pentalene; azulene; indene; indan; naphthalene; dihydronaphthalene; tetrahydronaphthalene; heptalene; biphenylene; as-indacene; s-indacene; acenaphthene; acenaphthylene; fluorene; phenalene; phenanthrene; anthracene; bicyclo[2.2.1]hept-2-ene; bicyclo[3.1.1]hept-2-ene; bicyclo[2.2.2]oct-2-ene, etc.

The "3- to 15-membered heterocyclic group" in the "3- to 15-membered carbocyclic or heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by ring A and ring B has the same meaning as the "3- to 15-membered heterocyclic group" in the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}.

The "substituents" in the "3- to 15-membered carbocyclic or heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by ring A and ring B have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "5- to 6-membered aromatic ring group" in the "5- to 6-membered aromatic ring group which may have a substituent(s)" represented by ring A and ring B includes, for example, benzene, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, triazine, furan, thiophene, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole, thiadiazolering, etc.

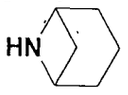
The "substituents" in the "5- to 6-membered aromatic ring group which may have a substituent(s)" represented by ring A and ring B have the same meanings as the "substituents"

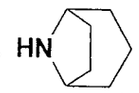
in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, $R^{1L}R^{1L}$, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "nitrogen-containing heterocyclic group" in the "3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s)" represented by ring D includes, for example, heterocyclic group which contains at least one nitrogen atom, in addition to a carbon atom, and also contains 1 to 3 hetero atoms selected from a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom. The "3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group" includes, for example, a "3- to 15-membered nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group" and a "3- to 15-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group".

The "3- to 15-membered nitrogen-containing unsaturated heterocyclic group" includes, for example, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, indole , isoindole , indazole, purine, benzimidazole, benzazepine, benzodiazepine, benzotriazole, carbazole, β-carboline, phenothiazine, phenoxazine, perimidine, pyrroline, imidazoline, triazoline, tetrazoline, pyrazoline, dihydropyridine, tetrahydropyridine, dihydropyrazine, tetrahydropyrazine, dihydropyrimidine, tetrahydropyrimidine, dihydropyridazine, tetrahydropyridazine, dihydroazepine, tetrahydroazepine, dihydrodiazepine, tetrahydrodiazepine, dihydrooxazole, dihydroisoxazole, dihydrothiazole, dihydroisothiazole, dihydrofurazan, dihydrooxadiazole, dihydrooxazine, dihydrooxadiazine, dihydrooxazepine, tetrahydrooxazepine, dihydrooxadiazepine, tetrahydrooxadiazepine, dihydrothiadiazole, dihydrothiazine, dihydrothiadiazine, dihydrothiazepine, dihydrothiadiazepine, tetrahydrothiadiazepine, indoline, isoindoline, dihydroindazole, dihydroquinoline, tetrahydroquinoline, dihydroisoquinoline, tetrahydroisoquinoline, dihydrophthalazine, tetrahydrophthalazine, dihydronaphthylidine, tetrahydronaphthylidine, dihydroquinoxaline, tetrahydroquinoxaline, dihydroquinazoline, tetrahydroquinazoline, dihydrocinnoline, tetrahydrocinnoline, dihydrobenzoxazine, dihydrobenzothiazine, pyrazinomorpholine , dihydrobenzoxazole, dihydrobenzothiazole, dihydrobenzimidazole, dihydrobenzazepine, tetrahydrobenzazepine, dihydrobenzodiazepine, tetrahydrobenzodiazepine, dihydrobenzoxazepine, tetrahydrobenzoxazepine, dihydrocarbazole, tetrahydrocarbazole, dihydroacridine, tetrahydroacridine, etc. The 3- to 15-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group" includes, for example, aziridine, azetidine, azocane, pyrrolidine, imidazolidine, triazolidine, tetrazolidine, pyrazolidine, piperidine, piperazine, perhydropyrimidine, perhydropyridazine, azepane (perhydroazepine), perhydrodiazepine, tetrahydrooxazole (oxazolidine), tetrahydroisoxazole (isooxazolidine), tetrahydrothiazole (thiazolidine), tetrahydroisothiazole (isothiazolidine), tetrahydrofurazan, tetrahydrooxadiazole (oxadiazolidine), tetrahydrooxazine, tetrahydrooxadiazine,

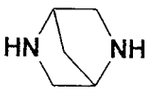
perhydrooxazepine, perhydrooxadiazepine, tetrahydrothiadiazole (thiadiazolidine), tetrahydrothiazine, tetrahydrothiadiazine, tetrahydrothiazepine, perhydrothiazepine, perhydrothiadiazepine, morpholine, thiomorpholine, perhydroindazole, perhydroquinoline, perhydroisoquinoline, perhydrophthalazine, perhydronaphthylidine, perhydroquinoxaline, perhydroquinazoline, perhydrocinnoline, perhydrobenzoxazole, perhydrobenzothiazole, perhydrobenzimidazole, perhydrocarbazole, perhydroacridine,



,


(tropane),

,

or


etc.

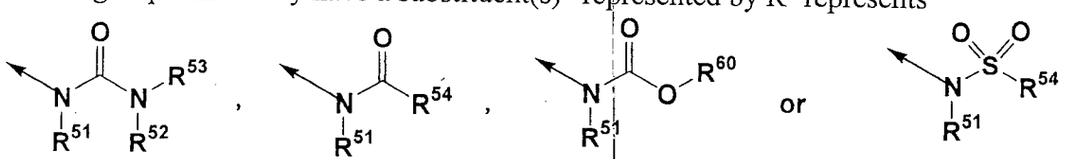
The "substituents" in the "3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s)" represented by ring D have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "5- to 10-membered nitrogen-containing heterocyclic group" in the "5- to 10-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s)" represented by ring D includes, for example, "5- to 10-membered nitrogen-containing heterocyclic group" among the "3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group" represented by ring D, and specific examples thereof include pyrrolidine, piperidine, piperazine, azepane, tropane ring, etc.

The "hydroxyl group which may be protected" represented by R^2 means a "hydroxyl group" which may be protected with a "protective group" and the "protective group" of the hydroxyl group includes, for example, (1) a C1-6 alkyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C6-10 aryl group (e.g., phenyl, naphthyl, etc.), (c) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl, etc.) and (d) a nitro group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl group, etc.; (2) a C6-10 aryl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl group (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (3) a C7-12 aralkyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (e.g., benzyl, phenylethyl, naphthylmethyl group, etc.), (4) a formyl group, (5) a C1-6 alkyl-carbonyl group which may

have 1 to 3 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (for example, methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (for example, phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (for example, benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (e.g., acetyl, propionyl group, etc.), (6) a C6-10 aryl-oxycarbonyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (for example, phenyloxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl group, etc.), (7) a C6-10 arylcarbonyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (e.g., benzoyl, naphthylcarbonyl group, etc.), (8) a C7-12 aralkyl-carbonyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g., chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (for example, benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group (e.g., benzylcarbonyl, phenethylcarbonyl group, etc.), (9) a pyranyl or furanyl group which may have 1 to 4 substituent(s) selected from the group consisting of (a) a halogen atom (e.g, chlorine, bromine, fluorine, etc.), (b) a C1-6 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl group, etc.), (c) a C6-10 aryl (e.g., phenyl, naphthyl group, etc.), (d) a C7-12 aralkyl group (e.g., benzyl, phenylethyl group, etc.) and (e) a nitro group, and (10) a silyl group which is tri-substututed by a C1-4 alkyl or phenyl group (for example, trimethylsilyl, triethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl group, etc.).

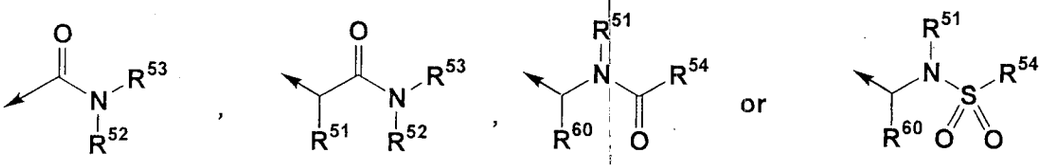
The "substituents" in the "amino group which may have a substituent(s)" represented by R^2 represent a hydrocarbon group which may have a substituent(s), $-SO_2R^{201}$, or $=NR^{202}$, wherein R^{201} and R^{202} represent a hydrocarbon group which may have a substituent(s). Herein, the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" has the same meaning as the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 2 substituents of the amino group may exist wherever possible. When the number of substituents is two, each substituent may be same or different. Moreover, the "amino group which may have a substituent(s)" represented by R^2 represents



wherein the arrow represents a binding position to ring D; R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54} each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a

substituent(s), (3) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), (4) a C1-4 alkoxy group which may have a substituent(s), (5) a phenoxy group which may have a substituent(s), or (6) a benzyloxy group which may have a substituent(s); and R^{60} represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), or a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s). Herein, the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" and the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" each has the same meaning as the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" and the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The "C1-4 alkoxy group" in the "C1-4 alkoxy group which may have a substituent(s)" includes, for example, a methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy or tert-butoxy group. Herein, the "substituents" in the "C1-4 alkoxy group which may have a substituent(s)", "phenoxy group which may have a substituent(s)" and "benzyloxy group which may have a substituent(s)" include, for example, "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}.

The "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" represented by R^2 have the same meaning as the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different. Moreover, the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" represented by R^2 represents



wherein the arrow represents a binding position to ring D; and R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} and R^{60} have the same meaning as those described above.

The "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^2 has the same meaning as the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10

substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "C1-4 alkyl group" represented by R^6 includes, for example, a methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl group.

The "aromatic ring group" in the "aromatic ring group which may have a substituent(s) represented by R^{51}, R^{53}, R^{54} and R^{60} includes, for example, a mono-, bi- or tricylic carbocyclic or heterocyclic group having aromaticity among the "hydrocarbon group" of the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" and the "3- to 15-membered heterocyclic group" of the "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" represented by R^{51}. The mono-, bi- or tricylic carbocyclic group having aromaticity includes, for example, a benzene, azulene, naphthalene, phenanthrene or anthracene ring. The mono-, bi- or tricylic heterocyclic group having aromaticity includes, for example, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, furan, thiophene, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole, thiadiazole, indole, isoindole, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophene, isobenzothiophene, indazole, quinoline, isoquinoline, purine, phthalazine, pteridine, naphthylidine, quinoxaline, quinazoline, cinnoline, benzoxazole, benzothiazole, benzimidazole, benzofurazan, benzothiadiazole, benzotriazole, carbazole, β-carboline, acridine, phenazine, dibenzofuran, dibenzothiophene, phenanthridine, phenanthroline, perimidine ring, etc.

The "substituents" in the "aromatic ring group which may have a substituent(s)" represented by R^{51}, R^{53}, R^{54} and R^{60} have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}. The 1 to 10 substituents may exist wherever possible. When the number of substituents is two or more, each substituent may be same or different.

The "ring" in the "ring which may have a substituent(s)" formed by R^1 together with the substituent of ring A includes, for example, 3,4-dihydro-1H-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxide, 1H-2,1,3-benzothiadiazine 2,2-dioxide, 1H-2,1,3-benzothiadiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide, 2,4(1H,3H)-quinazolinedione, 3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinone, 2(1H)-quinazolinone, 1-isoindolinone, 1H-isoindol-1-one, 2,3-dihydro-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide, 1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide, 3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide, 3,4-dihydro-1(2H)-isoquinolinone ring, etc.

The "substituents" in the "ring which may have a substituent(s)" formed by R^1 together with the substituent of ring A have the same meanings as the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG},

R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}.

Unless otherwise specifically mentioned, all isomers are included in the present invention. For example, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylene, alkenylene and alkynylene groups include straight chain and branched ones. Moreover, all of isomers due to double bond, ring and fused ring (E-, Z-, cis- and trans-forms), isomers due to presence of asymmetric carbon(s), etc. (R-, S-forms, α- and β-configuration, enantiomer and diastereomer), optically active substances having optical rotation (D-, L-, d- and l-forms), polar compound by chromatographic separation (more polar compound and less polar compound), equilibrium compounds, rotational isomers, a mixture thereof in any proportion and a racemic mixture are included in the present invention.

In the present invention, symbol represents β-configuration and symbol represents α-configuration, and symbol represents α-configuration, β-configuration or the mixture of them. There is no particular limitation for the ratio of α-configuration and β-configuration in the mixture.

Salts:

Salts of the compound represented by formula (I) include all of nontoxic salts and pharmacologically acceptable salts. Pharmacologically acceptable salts are preferably low-toxic and water-soluble. Examples of appropriate salts of the compound of formula (I) are salt with alkaline metal (such as potassium, sodium and lithium), salt with alkaline earth metal (such as calcium and magnesium), ammonium salt (such as tetramethylammonium salt and tetrabutylammonium salt), salt with organic amine (such as triethylamine, methylamine, dimethylamine, cyclopentylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine, monoethanolamine, diethanolamine, tris(hydroxymethyl)methylamine, lysine, arginine and N-methyl-D-glucamine) and acid addition salt [such as inorganic acid salt (e.g., hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate and nitrate) and organic acid salt (e.g., acetate, trifluoroacetate, lactate, tartrate, oxalate, fumarate, maleate, benzoate, citrate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, isethionate, glucuronate and gluconate), etc.]. The salt of the compound of the present invention also includes solvates and also solvates with the above-mentioned alkaline (earth) metal salt, ammonium salt, organic amine salt and acid addition salt. The solvate is preferably low-toxic and water-soluble. Examples of an appropriate solvate are solvates with water and with alcoholic solvent (such as ethanol). The compounds of the present invention are converted to low-toxic salts or pharmaceutically acceptable salts by known methods.

Moreover, the salt includes a quaternary ammonium salt. The quaternary ammonium salt of the compound represented by formula (I) is the compound where nitrogen of the compounds represented by formula (I) is quarternalized by an R^0 group (R^0 group is a C1-8 alkyl group (e.g., methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, etc.; a C1-8 alkyl group substituted by a phenyl group (e.g., benzyl,

phenylethyl group, etc.).

The salt also includes an N-oxide. The compound of the present invention can be converted into an N-oxide by known methods. The N-oxide is the compound where nitrogen of the compound represented by formula (I) is oxidized.

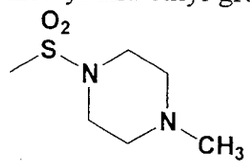
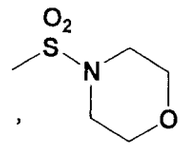
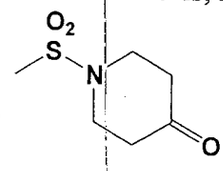
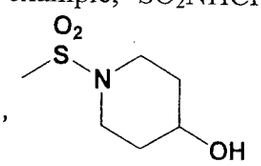
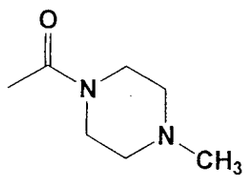
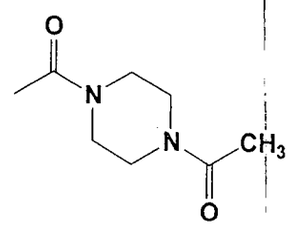
Prodrugs:

A prodrug of the compound of formula (I) means a compound which is converted to the compound of formula (I) by reaction with an enzyme, gastric acid or the like in the living body. For example, with regard to a prodrug of the compound of formula (I), when the compound of formula (I) has an amino group, compounds in which the amino group is, for example, acylated, alkylated or phosphorylated (e.g., compounds in which the amino group of the compound of formula (I) is eicosanoylated, alanylated, pentylaminocarbonylated, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylated, tetrahydrofuranylated, pyrrolidylmethylated, pivaloyloxymethylated, acetoxymethylated, tert-butylated, etc.); when the compound of formula (I) has a hydroxyl group, compounds where the hydroxyl group is, for example, acylated, alkylated, phosphorylated or borated (e.g., compounds in which the hydroxyl group of the compound of formula (I) is acetylated, palmitoylated, propanoylated, pivaloylated, succinylated, fumarylated, alanylated or dimethylaminomethylcarbonylated); and that the carboxyl group of the compound of formula (I) is, for example, esterified or amidated (e.g., compounds in which the carboxyl group of the compound of formula (I) is made into ethyl ester, phenyl ester, carboxymethyl ester, dimethylaminomethyl ester, pivaloyloxymethyl ester, 1-{(ethoxycarbonyl)oxy}ethyl ester, phthalidyl ester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl ester, 1-{[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy}ethyl ester or methylamide). Those compounds may be produced by a known method per se. The prodrug of the compound of formula (I) may be either a hydrate or a non-hydrate. A prodrug of the compound of formula (I) may also be a compound which is converted to the compound of formula (I) under physiologic condition as described in "Iyakuhin no kaihatsu, Vol.7 (Bunshi-sekkei), pp.163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990". And the compound of formula (I) may also be labeled by a radio isotope (such as ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, etc,).

All definition represented by R^1, X, Y, ring A, ring B, ring D, and R^2 in the formula (I) in the present invention is preferred. All symbols in each preferred group listed below have the same meanings as described above.

Preferred as R^1 is, for example, $-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$, $-SO_2NR^{1C}R^{1D}$, $-S(O)_mR^{1G}$, $-CONR^{1H}R^{1J}$, $-NR^{1K}COR^{1L}$, $-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, $-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, $-COR^{1GG}$, $-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$, $-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, $-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, etc., more preferred is, for example $-SO_2NR^{1C}R^{1D}$, $-CONR^{1H}R^{1J}$, $-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, $-COR^{1GG}$, etc. Preferred as R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} and R^{1CCC} is, for example, a hydrogen atom,

a hydrocarbon group which may have a substituent(s) or 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), and a nitrogen-containing heterocyclic group which may have a substituent(s) formed by R^{1C} and R^{1D} together with a nitrogen atom to which they bind are also preferred. R^{1H} and R^{1J} are preferably C1-6 alkyl groups, and more preferably methyl and ethyl groups. Particularly preferred as R^1 is, for example, $-SO_2NHCH_2CH_2OCH_3$,


,

,

,

,

,


$-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NHSO_2NH_2$, etc.

Preferred as X is, for example, a bond, $-CR^7R^8-$, $-NR^9-$, -CO-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, or $-C(=N-OR^{10})-$, etc. More preferably, X is a bond, -O-, or $-CH_2-$, etc., and particularly preferably, X is -O- etc.

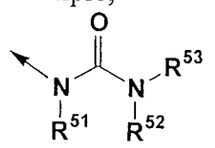
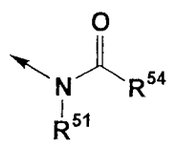
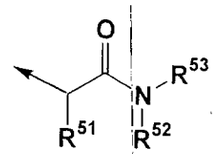
Preferred as Y is, for example, methylene, ethylene or propylene, etc. More preferably, Y is methylene, ethylene. Most preferably, Y is methylene.

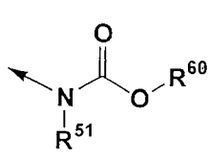
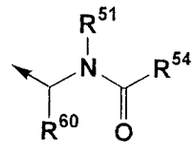
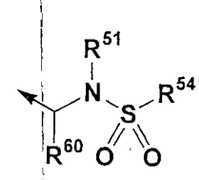
Preferably, ring A or ring B is, for example, a "5- to 10-membered carbocyclic group or heterocyclic group" (it refers to 5- to 10-membered carbocyclic group or heterocyclic group of the above-described 3- to 15-membered carbocyclic or heterocyclic group), etc. More preferably is, for example, a "5- to10-membered unsaturated carbocyclic group or heterocyclic group" (it refers to 5- to 10-membered unsaturated carbocyclic group or heterocyclic group of the above-described 3- to 15-membered carbocyclic or heterocyclic group), etc. More preferred is, for example, 5- or 6-aromatic ring such as benzene, pyrrole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, triazine, furan, thiophene, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, oxadiazole or thiadiazole ring, etc. Most preferred is, for example, benzene or pyridine ring, etc. Preferably, the ring A or ring B has no substituent or substituted with a hydrocarbon group, an alkoxy group, a halogen atom, a carboxy group, an alkanoylamide group, etc., and more preferably, the ring A or ring B has no substituent or substituted with a hydrocarbon group, alkoxy group, halogen atom, etc., and most preferably the ring A or ring B has no substituent or substituted with a chloro atom, a methyl group, or a methoxy group, etc.

Preferably, ring D is, for example, a "5- to 10-membered nitrogen-containing heterocyclic group" (it refers to 5- to 10-membered nitrogen-containing heterocyclic group of the above-described 3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group), etc., and more preferred is, for example, tropane, pyrrolidine, piperidine, azepane, or piperazine ring,

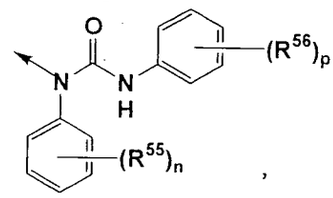
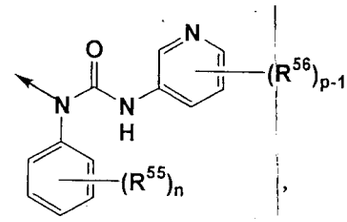
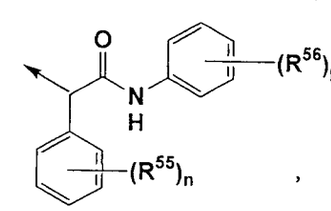
etc., and most preferred is, for example, a piperidine ring. Preferably, ring D has no substituent or is substituted by hydrocarbon group, mono-C1-4 alkylamino group or di-C1-4 alkylamino group, etc. More preferably, ring D has no substituent.

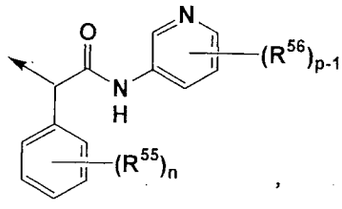
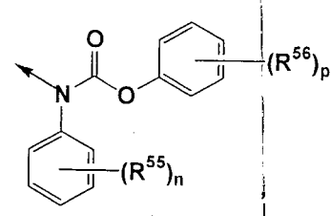
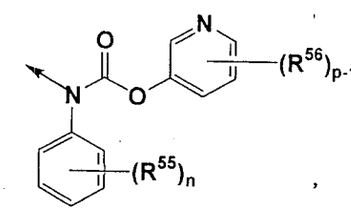
Preferred as R^2 is, for example, hydrocarbon group which may have a substituent(s) or amino group which may have a substituent(s), etc. Preferred as the "substituents" is the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)". Concretely, more preferred as R^2, for example,

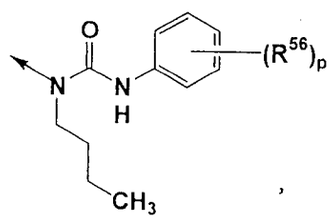
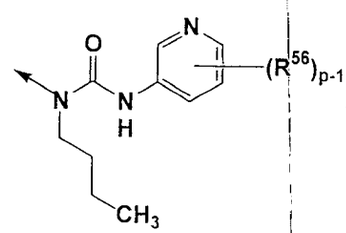

,

,



,

or


wherein the arrow represents a binding position to ring D, each R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} and R^{60} has the same meanings as described above, etc., independently. Preferably, R^{51}, R^{53}, R^{54} or R^{60} is, for example, a hydrocarbon group which may have a substituent(s) or 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), etc. More preferred is, for example, a C1-15 alkyl group which may have a substituent(s), an aromatic group which may have a substituent(s), a benzyl group which may have a substituent(s), etc. Particularly preferred is, for example, a butyl group, a propyl group, a benzene ring which may have a substituent(s), a pyridine ring which may have a substituent(s), a benzyl group which may have a substituent(s), etc. R^{52} is preferably a hydrogen atom. Particularly preferred as R^2 is, for example,


,

,


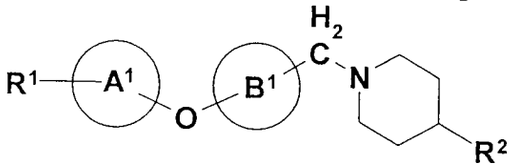

,

,



,


wherein R^{55} or R^{56} represents the "substituents" in the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" or "3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s)" defined in R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, and R^{1CCC}; n or p is 0 to 5; p-1 is 0 to 4; and other symbols have the same meaning as those described above. Herein, R^{55} is preferably a methyl group, a methoxy group, a trifluoromethyl group, a chlorine atom or a fluorine atom, and particularly preferably a methyl group, a chlorine atom or a fluorine atom. R^{56} is preferably a halogen atom, carbamoyl, or an aminocarbonyl group substituted by a C1-8 hydrocarbon group, more preferably a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, carbamoyl, or an N-methylaminocarbonyl group, and particularly preferably a fluorine atom or a carbamoyl group; n or p-1 is preferably 0 to 2. p is preferably 0 to 3, and more preferably 2 to 3.

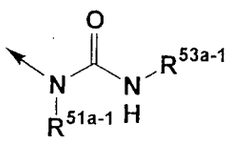
In the present invention, the compound represented by formula (I) including the combination of the above-described preferable group and ring is preferred.

For example, a compound wherein ring A and ring B represent a benzene or pyridine ring which may have further substituent(s), X is -O-, ring D is a piperidine ring and Y is a methylene group, i.e., a compound represented by formula (Ia):

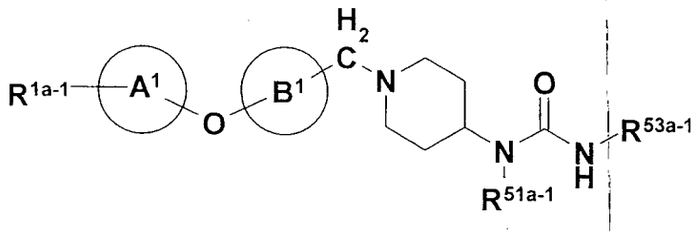


(Ia)

wherein all symbols have the same meaning as those described above;
a compound wherein R^1 is $-CONR^{1H}R^{1J}$ or $-COR^{1GG}$ [wherein all symbols have the same meaning as those described above.], ring A and ring B represent a benzene or pyridine ring which may have a substituent(s), X is -O-, ring D is a piperidine ring, Y is a methylene group, R^2 is

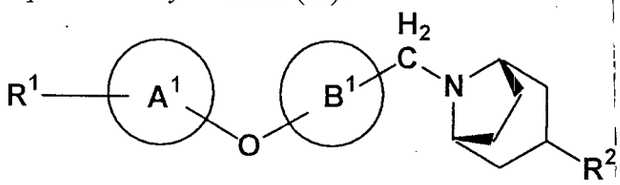


wherein the arrow represents a binding position to piperidine ring, R^{51a-1} is a hydrocarbon group which may have a substituent(s) (the "hydrocarbon group which may have a substituent(s)" has the same meaning as the " hydrocarbon group which may have a substituent(s)" represented by R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54}"), R^{53a-1} is (1) a benzene ring which may have a substituent(s) (the "benzene ring which may have a substituent(s)" has the same meaning as the "benzene ring which may have a substituent(s)" represented by R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54}), or (2) a pyridine ring which may have a substituent(s) (the "pyridine ring which may have a substituent(s)" has the same meaning as the "pyridine ring which may have a substituent(s)" represented by R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54}], i.e., a compound represented by formula (Ia-1):



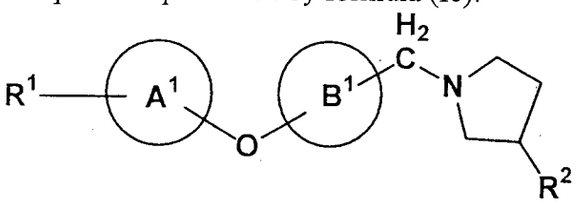
(Ia-1)

wherein all symbols have the same meaning as those described above;
a compound wherein ring A and ring B represent a benzene or pyridine ring which may have a substituent(s), X is -O-, ring D is a tropane ring, and Y is a methylene group, i.e., a compound represented by formula (Ib):



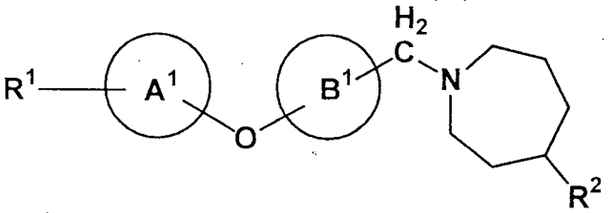
(Ib)

wherein all symbols have the same meaning as those described above;
a compound wherein ring A and ring B represent a benzene or pyridine ring which may have a substituent(s), X is -O-, ring D is a pyrrolidine ring, and Y is a methylene group, i.e., a compound represented by formula (Ic):



(Ic)

wherein all symbols have the same meaning as those described above;
a compound wherein ring A and ring B represent a benzene or pyridine ring which may have a substituent(s), X is -O-, ring D is an azepane ring, and Y is a methylene group, i.e., a compound represented by formula (Id):



(Id)

wherein all symbols have the same meaning as those described above,
salts thereof, N-oxides thereof, solvates thereof, and prodrugs thereof are preferred.

Preferred are compounds described in Examples, salts thereof, N-oxides thereof, solvates thereof, and prodrugs thereof. More preferred are N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide, N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-[1-({6-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea, N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-{1-

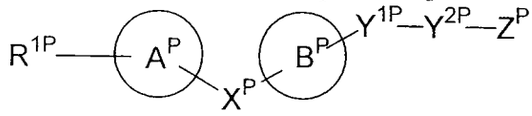
[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea, N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea, N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide, N-(3-fluorophenyl)-N-[1-({6-[4-(6-methyl-1,1-dioxido-1,2,6-thiadiazinan-2-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzenesulfonamide, 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide, N-{4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}cyclopropanesulfonamide, 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)benzenesulfonamide, 5-{[(1-{[6-(4-acetylphenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide, 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, 5-({butyl[1-({6-[4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide, 5-({butyl[1-({6-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide, or 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide, 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide, 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide, 5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, and 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(2-butyn-1-yl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

salt thereof, N-oxides thereof, solvate thereofs, and prodrugs thereof, etc.

Processes for the preparation of the compound of the present invention:

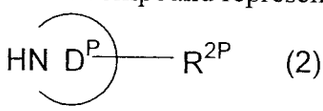
The compound of the present invention represented by formula (I) can be prepared by methods which properly improved and combined known methods, such as methods described below, methods described in Examples or methods described in Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999). In each method described below, a starting material can be used as a salt thereof. An example of the salt includes a salt of compound of formula (I) described above.

Among the compounds represented by formula (I), a compound wherein a spacer which is adjacent with ring D is $-CH_2-$, -CO- or $-SO_2-$ can be prepared by alkylation, amidation or sulfonamidation of a compound represented by formula (1):



(1)

wherein Z is a hydroxy group or a leaving group (e.g., halogen atom, p-toluenesulfonyloxy group, methanesulfonyloxy group, trifluoromethanesulfonyloxy group, etc.), Y^{1P} is a bond or a spacer containing 1 or 2 atoms as a main chain, Y^{2P} is $-CH_2-$, -CO- or $-SO_2-$, and R^{PP1}, X^P, ring A^P and ring B^P have the same meanings as R^1, X, ring A and ring B respectively. With the proviso that, a carboxy group, a hydroxy group, an amino group or a mercapto group in R^{PP1}, X^P, Y^{1P}, Y^{2P}, ring A^P or ring B^P may be protected, if necessary.
with a compound represented by formula (2):



(2)

wherein R^{2P} and ring D^P have the same meanings as R^2 and D respectively. With the proviso that, a carboxy group, a hydroxy group, an amino group or a mercapto group in R^{2P} or ring D^P may be protected, if necessary,
if necessary, followed by removal of the protecting group.

The alkylation is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (e.g., dimethylformamide, dimethylsulfoxide), in the presence of alkaline (e.g., potassium carbonate, sodium carbonate, triethylamine, etc.); and in the presence or absence of sodium iodide or potassium iodide at about 0 to 150°C.

The amidation is known. For example, it includes the method

(1) via an acyl halide,

(2) via a mixed acid anhydride,

(3) using a condensing agent.

These methods are explained as follows.

(1) The method via an acyl halide may be carried out, for example, by reacting carboxylic acid with an acyl halide (e.g., oxalyl chloride or thionyl chloride) in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, diethyl ether or tetrahydrofuran) or without a solvent at about -20°C to reflux temperature. And then the obtained acyl halide derivative may be reacted with amine in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, diethyl ether or

tetrahydrofuran) in the presence of a base (e.g., pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or diisopropylethylamine, etc.) at about 0 to 40°C. As an alternative, the obtained acyl halide derivative may be reacted with amine in an organic solvent (e.g., dioxane, tetrahydrofuran) using an alkaline aqueous solution (e.g., sodium hydrogen carbonate, sodium hydroxide) at about -78 to 40°C.

(2) The method via a mixed acid anhydride may be carried out, for example, by reacting carboxylic acid with an acyl halide (e.g., pivaloyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or methanesulfonyl chloride) or an acid derivative (e.g., ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate) in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, diethyl ether, tetrahydrofuran) or without a solvent, in the presence of a base (e.g., pyridine, triethylamine, dimethylaniline, dimethylaminopyridine or diisopropylethylamine) at about 0 to 40°C. And then the obtained mixed acid anhydride derivative may be reacted with amine in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, diethyl ether or tetrahydrofuran), at about 0 to 40°C.

(3) The method using a condensing agent may be carried out, for example, by reacting carboxylic acid with amine in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, diethyl ether or tetrahydrofuran) or without a solvent, in the presence or absence of a base (e.g., pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine), using a condensing agent (e.g., 1,3-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-[3-(dimethylamino)propyl] carbodiimide (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, or 1-propanephosphonic acid cyclic anhydride (PPA)), in the presence or absence of 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), at about 0 to 40°C.

The reaction described in (1), (2) and (3) may be carried out under an inert gas (e.g., argon, nitrogen) and under unhydrous condition in order to obtain a preferable result.

The sulfoneamidation is well known. For example, it may be carried out by reacting sulfonic acid with halide (e.g., oxalyl chloride or thionyl chloride, phosphorus pentachloride or phosphorus trichloride) in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, dichloroethane, diethyl ether, tetrahydrofuran or tert-butyl methyl ether) or without a solvent at about -20°C to reflux temperature. And then the obtained sulfonyl halide derivative may be reacted with amine in an organic solvent (e.g., chloroform, dichloromethane, diethyl ether or tetrahydrofuran) in the presence of a base (e.g., diisopropylethylamine, pyridine, triethylamine, dimethylaniline or dimethylaminopyridine, etc.) at about 0 to 40°C.

The protective group of carboxyl group includes, for example, a methyl group, an ethyl group, an allyl group, a tert-butyl group, a trichloroethyl group, a benzyl (Bn) group, a phenacyl group, etc.

The protecting group of a hydroxy group includes, for example, a methyl group, a trityl group, a methoxymethyl (MOM) group, a 1-ethoxyethyl (EE) group, a methoxyethoxymethyl (MEM) group, a 2-tetrahydropyranyl (THP) group, a trimethylsilyl (TMS) group, a triethylsilyl (TES) group, a tert-butyldimethylsilyl (TBDMS) group, a tert-butyldiphenylsilyl

(TBDPS) group, an acetyl (Ac) group, a pivaloyl group, a benzoyl group, a benzyl (Bn) group, a p-methoxybenzyl group, an allyloxycarbonyl (Alloc) group, a 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc) group, etc.

The protecting group of an amino group includes such as a benzyloxycarbonyl group, a tert-butoxycarbonyl group, an allyloxycarbonyl (Alloc) group, a 1-methyl-1-(4-biphenyl)ethoxycarbonyl (Bpoc) group, a trifluoroacetyl group, a 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) group, a benzyl (Bn) group, a p-methoxybenzyl group, a benzyloxymethyl (BOM) group, a 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM) group, etc.

The protective group of a mercapto group includes, for example, a benzyl group, a methoxybenzyl group, a methoxymethyl (MOM) group, a 2-tetrahydropyranyl (THP) group, a diphenylmethyl group, an acetyl (Ac) group, etc.

With regard to the protective group for a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group and a mercapto group, there is no particular limitation to the above ones so far as it is a group which is able to be easily and selectively removed. For example, a deprotection reaction may be carried out by a method mentioned in "T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc, 1999".

The reaction for removing the protective group for a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group or a mercapto group is known and its examples are as follows.

(1) a deprotection reaction by hydrolyzing reaction with an alkali;
(2) a deprotection reaction under an acidic condition;
(3) a deprotection reaction by hydrogenolysis;
(4) a deprotection reaction of a silyl group;
(5) a deprotection reaction using a metal; and
(6) a deprotection reaction using a metal complex.

Those methods will be specifically illustrated as follows.

(1) A deprotection reaction using an alkali is carried out, for example, at about 0 to 40°C using a hydroxide of alkaline metal (such as sodium hydroxide, potassium hydroxide and lithium hydroxide), a hydroxide of alkaline earth metal (such as barium hydroxide and calcium hydroxide), a carbonate (such as sodium carbonate and potassium carbonate), an aqueous solution thereof or a mixture thereof in an organic solvent (such as methanol, tetrahydrofuran and dioxane, etc.).

(2) A deprotection reaction under an acidic condition is carried out, for example, at about 0 to 100°C in an organic acid (e.g., acetic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid), an inorganic acid (e.g., hydrochloric acid and sulfuric acid) or a mixture thereof (such as hydrogen bromide/acetic acid) in an organic solvent (such as dichloromethane, chloroform, dioxane, ethyl acetate and anisole, etc.).

(3) A deprotection reaction by hydrogenolysis is carried out, for example, at about 0 to 200°C in a hydrogen atmosphere of ordinary pressure or high pressure or in the presence of

ammonium formate in the presence of a catalyst (such as palladium-carbon, palladium black, palladium hydroxide, platinum oxide and Raney nickel) in a solvent (an ether such as tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxyethane and diethyl ether; an alcohol such as methanol and ethanol; a benzene such as benzene and toluene; a ketone such as acetone and methyl ethyl ketone; a nitrile such as acetonitrile; an amide such as dimethylformamide; water, ethyl acetate, acetic acid or a mixed solvent comprising two or more thereof)

(4) A deprotection reaction of a silyl group is carried out, for example, at about 0 to 40°C using tetrabutylammonium fluoride in an organic solvent miscible with water (such as tetrahydrofuran and acetonitrile, etc.).

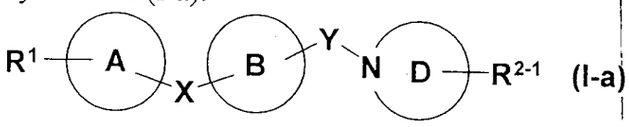
(5) A deprotection reaction using metal is carried out, for example, at about 0 to 40°C with or without ultrasonic wave in the presence of powdery zinc in an acidic solvent (such as acetic acid, a buffer of pH 4.2 to 7.2 and a mixed solution of a solution thereof with an organic solvent such as tetrahydrofuran).

(6) A deprotection reaction using a metal complex is carried out, for example, at about 0 to 40°C using a metal complex [such as tetrakistriphenylphosphine palladium (0), bis(triphenylphosphine) palladium (II) dichloride, palladium (II) acetate and tris(triphenylphosphine) rhodium (I) chloride] in the presence or absence of a phosphine agent (such as triphenyl phosphine) in the presence of a trap reagent (such as tributyltin hydride, triethylsilane, dimedone, morpholine, diethylamine and pyrrolidine), an organic acid (such as acetic acid, formic acid and 2-ethylhexanoic acid) and/or an organic acid salt (such as sodium 2-ethylhexanoate and potassium 2-ethylhexanoate) in an organic solvent (such as dichloromethane, dimethylformamide, tetrahydrofuran, ethyl acetate, acetonitrile, dioxane and ethanol), water or a mixed solvent thereof.

Apart from the above, the deprotection may also be effected, for example, according to the methods described in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc., 1999.

As persons skilled in the art can easily understand that the aimed compound of the present invention is able to be easily produced by using appropriate ones among those deprotection reactions.

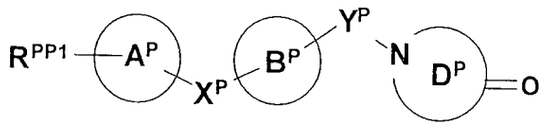
Among the compounds of the present invention represented by formula (I), a compound wherein R^2 is an amino group which may have a substituent(s), i.e., a compound represented by formula (I-a):



(I-a)

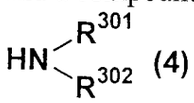
wherein R^{2-1} is amino group which may have a substituent(s) and other symbols have the same meanings as described above,

can be prepared by reductive amination of a compound represented by formula (3):



(3)

wherein all symbols have the same meanings as described above,
and a compound represented by formula (4):



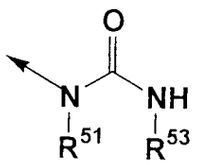
(4)

wherein R^{301} and R^{302} are the same or different and represent a hydrogen atom or have the same meanings as the "substituents" of the above-described "amino group which may have a substituent(s)", and other symbols have the same meanings as described above. With the proviso that, a carboxy group, a hydroxy group, an amino group or a mercapto group in R^{301} or R^{302} may be protected, if necessary,
if necessary, followed by removal of the protecting group.

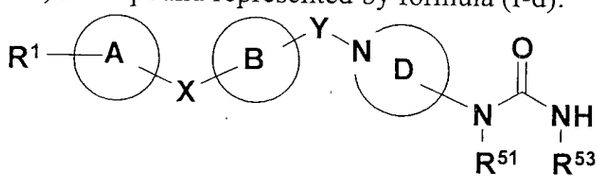
The reductive amination is well known. For example, it may be carried out with reducing agent (e.g., sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride) at about 0 to 40°C in an organic solvent (e.g., dichloroethane, dichloromethane or dimethylformamide) in the presence or absence of tertiary amine (e.g., triethylamine or diisopropylethylamine), in the presence or absence of acetic acid.

The removal of the protecting group may be carried out by the above described method.

Among the compound of the present invention represented by formula (I), a compound wherein R^2 is

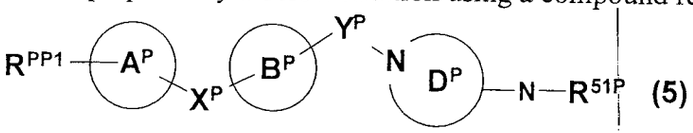


wherein all symbols have the same meanings as described above,
i.e., a compound represented by formula (I-d):



(I-d)

wherein all symbols have the same meanings as described above,
can be prepared by a below reaction using a compound represented by formula (5):



(5)

wherein R^{51P} has the same meaning as R^{51} and other symbols have the same meanings as described above. With the proviso that, a carboxy group, a hydroxy group, an amino group or a mercapto group in R^{51P} may be protected, if necessary,

and a compound represented by (6):

R^{53P}—COOH (6)

wherein R^{53P} has the same meaning as R^{53} and other symbols have the same meanings as described above. With the proviso that, a carboxy group, a hydroxy group, an amino group or a mercapto group in R^{53P} may be protected, if necessary,

if necessary, followed by removal of the protecting group.

The reaction is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (e.g., N,N-dimetylformamide, toluene or tetrahydrofuran) with base (e.g., pyridine, triethylamine, dimethylaniline,dimethylaminopyridine or diisopropylethylamine) at about 20 to 120°C in the presence of diphenylphosphoryl azide.

The removal of the protecting group may be carried out by the above described method.

Moreover, the compound represented by formula (I-d) can be prepared by a urea-forming reaction using the compound represented by formula (5) and a compound represented by formula (7):

R^{53P}—NH_2 (7)

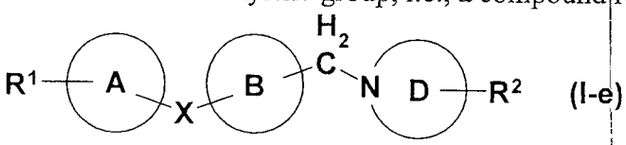
wherein the symbol has the same meaning as described above,

if necessary, followed by removal of the protecting group.

The reaction is well known. For example, it may be carried out in an organic solvent (e.g., tetrahydrofuran or N,N-dimetylformamiden) in the presence of triphosgene with base (e.g., triethylamine) at about 0 to 40°C. Moreover, it may be carried out in an organic solvent (e.g., dichloromethane or N,N-dimetylformamiden) in the presence of 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (CDI) with a base (e.g., triethylamine or N-methylmorpholine) or without a base at about 0 to 80°C.

The removal of the protecting group may be carried out by the above described method.

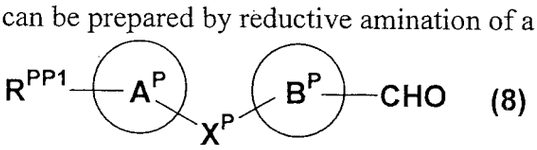
Among a compound of the present invention represented by formula (I), a compound wherein Y is a methylene group, i.e., a compound represented by formula (I-e):



(I-e)

wherein all symbols have the same meanings as described above,

can be prepared by reductive amination of a compound represented by formula (8):



(8)

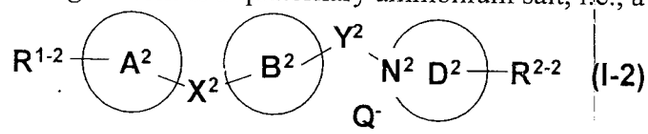
wherein all symbols have the same meanings as described above,

and the compound represented by formula (2), if necessary, followed by removal of the protecting group.

The reductive amination and the removal of the protecting group may be carried out by the above described method.

Among the compounds represented by formula (I), a compound wherein at least one

nitrogen atom is a quaternary ammonium salt, i.e., a compounds of formula (I-2):



(I-2)

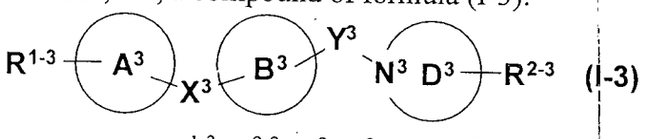
wherein R^{1-2}, R^{2-2}, X^2, Y^2, ring A^2, ring B^2 and ring D^2 have the same meanings as R^1, R^2, X, Y, ring A, ring B and ring D respectively, and N^2 is a nitrogen atom. With the proviso that, at least one nitrogen atom is a quaternary ammonium salt, and Q^- is a halogen ion, can be prepared by reacting the compound of formula (I) with the compounds of formula (9):

R^0—Q (9)

wherein R^0 is a C1-8 alkyl group or a C1-8 alkyl group substituted by a phenyl group, and Q is a halogen atom.

This reaction is well known, and it may be carried out, for example, in an organic solvent (acetone, dimethylformamide or methyl ethyl ketone, etc.) at about 0 to 40°C.

Among the compounds of formula (I), a compound where at least one nitrogen atom is N-oxide, i.e., a compound of formula (I-3):



(I-3)

wherein R^{1-3}, R^{2-3}, X^3, Y^3, ring A^3, ring B^3 and ring D^3 have the same meanings as R^1, R^2, X, Y, ring A, ring B and ring D respectively and N^3 is a nitrogen atom. With the proviso that, at least one nitrogen atom represents N-oxide, can be prepared by an oxidation of a compound of formula (I).

The oxidation is well known and it may be carried out, for example, in a suitable organic solvent (e.g., dichloromethane, chloroform, benzene, hexane or tert-butyl alcohol) in the presence of an excessive oxidizing reagent (hydrogen peroxide, sodium periodate, acyl nitrite, sodium perborate, peroxidized acid (for example, 3-chloroperbenzoic acid or peracetic acid, etc.), OXONE (brand name, OXONE is an abbreviation for potassium peroxymonosulfate.), potassium permanganate or chromic acid, etc.) at about 20 to 60°C.

The compound of the present invention can be prepared by these reactions or reactions modified a part of them.

Other starting materials or compounds used as reagent are known compounds and can be prepared easily by combination of known methods, for example the methods described in Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Willey & Sons Inc, 1999) or Elmer J. Rauckman et al., J. Org. Chem., Vol.41, No.3, 1976, p564-565, etc.

In each reaction of the specification, the reactions with heating, as will be apparent to those skilled in the art, it may be carried with water bath, oil bath, sand bath and microwave.

In each reaction of the specification, it may be used a solid phase reagent which is supported by polymer (for example, polystyrene, polyacrylamide, polypropylene or polyethylene glycol, etc.).

In each reaction of the specification, the obtained products may be purified by conventional techniques. For example, the purification may be carried out by distillation at atmospheric or reduced pressure, by high performance liquid chromatography with silica gel or magnesium silicate, by thin layer chromatography, by an ion-exchange resin, by a scavenger resin, by column chromatography, by washing or by recrystallization. The purification may be done each reaction or after several reactions.

In a reaction using a polystyrene resin of the specification, the obtained products may be purified by conventional techniques. For example, the purification may be carried out by rinsing them with a solvent (dimethylformamide, dichloromethane, methanol, tetrahydrofuran, toluene, acetic acid/toluene, etc.) more than once.

Toxicity

The toxicity of the compound represented by formula (I), the salt thereof, the N-oxide thereof or the solvate thereof, or the prodrug thereof (hereinafter referred to as "the compound of the present invention") is very low and therefore it may be considered safe for pharmaceutical use.

Application to pharmaceuticals

The compounds of the present invention have an antagonistic activity against chemokine receptor, especially CCR5, in animals including human, especially human, so they are useful for preventing and/or treating CCR5-related diseases, for example, inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis, etc.); immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation (rejection of graft of solid organ, rejection of graft of pancreatic islet cells in therapy for diabetes, GVHD (graft-versus-host disease)), etc.); immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.; infectious diseases (infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with RSV, etc.); allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchoplumonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.); cardiovascular diseases (arteriosclerosis, ischemic reperfusion injury, etc.); acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes mellitus, cancer metastasis and the like.

The fact that the compound of the present invention has CCR5 antagonism is demonstrated, for example, by the following experiment. The total operation is based on the basic genetic engineering to prepare gene-highly expressing cells, and the ordinary methods are utilized. Also, in the assaying method of the present invention, in order to evaluate the compound of the present invention, assaying accuracy and/or assaying sensitivity is improved as described below. The detailed experimental methods are shown below.

(1) Evaluation of the antagonistic activity of the compound of the present invention against CCR5

The fact that the compound of the present invention has CCR5 antagonism is demonstrated by performing the method described in Japanese Patent Application No. 2004-256531 or the inhibition test on the binding of RANTES, MIP-1α or MIP-1β to CCR5 (activity of chemokine to induce transient increase of Ca ion).

The thus established human CCR5 stably over-expressing CHO cell (CCR5/CHO cell) is suspended in Ham's F-12 medium containing FBS (10%) and seeded at a density of 3.5×10^4 cells/well into a 96 well plate. One day after culturing at 37°C, the culture supernatant is discarded, and Ham's F-12 medium (containing Fura-2AM (5 μM), Probenecid (2.5 mM) and HEPES (20 mM; pH 7.4)) is dispensed in 80 μL/well portions to carry out 1 hour of incubation at 37°C under shaded condition. After washing twice with 1x Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) solution, the same solution is dispensed in 100 μL/well portions. Each of the test compounds is added to the thus Fura-2AM-incorporated CCR5/CHO cell, and 3 minutes thereafter, a recombinant human CCR5 ligand (RANTES, MIP-1α or MIP-1β) (PeproTech) diluted with 1x Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) solution is added thereto to a final concentration (Rantes: 10 nM; MIP-1α: 30 nM; MIP-1β: 30 nM). Transient increase in the intracellular Ca^{2+} concentration induced by the human CCR5 ligand is measured using a Ca^{2+} detector for 96 well use (Hamamatsu Photonics), and inhibition ratio (%) of the test compound is calculated by the following calculation formula.

Inhibition ratio = $[(Ec - Ea)/Ec] \times 100$

Ec: measured value of Ca^{2+} transient increase by CCR5 ligand

Ea: measured value of Ca^{2+} transient increase by CCR5 ligand when a test compound is added.

The compounds of the present invention have the cell migration inhibitory activity in animals including human, especially human, so they are useful for preventing and/or treating inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis, etc.); immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation (rejection of graft of solid organ, rejection of graft of pancreatic islet cells in therapy for diabetes, graft-versus-host disease), etc.); immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.; infectious diseases (infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with RSV, etc.); allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchoplumonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.); cardiovascular diseases (arteriosclerosis, ischemic reperfusion injury, etc.); acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes mellitus, cancer metastasis and the like.

The fact that the compound of the present invention has the cell migration inhibitory activity is demonstrated, for example, by the following experiment. The total operation is based on the basic genetic engineering to prepare gene-highly expressing cells, and the ordinary methods are utilized. Also, in the assaying method of the present invention, in order to evaluate the compound of the present invention, assaying accuracy and/or assaying sensitivity is improved as described below. The detailed experimental methods are shown below.

(2) Human CCR5 expression cell (hCCR5-Ba/F3 cell) migration test of the compounds of the present invention

Influence of a test compound on the migration ability of the human CCR5 expressing Ba/F3 cell against RANTES, MIP-1α or MIP-1β is examined. First, 0.3 mL of 0 or 3 nM chemokine (RANTES, MIP-1α or MIP-1β)-containing medium is respectively added to the lower well of Chemo T × 96 well plate (Neuro Probe). Next, a filter (pore size: 5 μm) is set and a mixture solution (1×10^5 cells/well) of the test compound and the CCR5-Ba/F3 cell prepared in advance is added at 65 μL. The test compound to be added is prepared by diluting it with 0.1% DMSO-containing medium to give a final concentration on the filter of 0, 0.01, 0.03, 0.1 or 0.3 μM. These cells are cultured in a CO_2 incubator (37°C, 5% CO_2, relative humidity: 95%) for 3 hours, and then the medium and unmigrated cells on the filter are eliminated. Furthermore, the filter is removed, the microplate is centrifuged (1,500 rpm, 10 min, RT) and the supernatant is removed by decantation. The cells on the microplate are suspended in 100 μL of a phosphate buffer (PBS), and 1/10 portion thereof is further diluted with 90 μL of PBS, moves on a white plate for fluorescence assay, and uses as an assay sample for migrated cell numbers (final: 100 μL/well).

Next, Cell Titer-Glo Reagent (trade name, Promega) which is previously prepared at room temperature is added to the above assay sample for migrated cell numbers (100 μL/well), followed by gently mixing (300 rpm, 2 min with IKA-SCHUTTLER MTS4) for lysating the cells, the mixture is incubated at room temperature for 10 minutes, and the fluorescence is measured with wallac ARVO SX 1420 MULTILABEL COUNTER (trade name, Perkin Elmer) (detection by count/second).

The migrated cell numbers (naturally falling cell numbers) at a chemokine concentration of 0 nmol/L is used as the background, and the inhibition ratio of the test compound against the 0.1% DMSO control group is calculated.

The inhibition migration ratio (%) of the test compound is calculated by the following equation:

$$\text{Inhibition ratio} = \frac{(Ec-Ea)}{Ec} \times 100$$

Ec: (fluorescence measured value at the addition of 0.1% DMSO) - (fluorescence measured value of the naturally falling cells)

Ea: (fluorescence measured value at the addition of the test compound) -

229

(fluorescence measured value of the naturally falling cells)

(3) Human PBMC cell migration test of the compounds of the present invention

Preparation of PBMC (peripheral blood mononuclear cell)

Human venous blood (50 mL) collected by using syringe with heparin sodium (final concentration: 10 U/mL, heparin sodium injection 1,000 U/mL, Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.) was stored into 50 mL of conical tube made by polypropylene. To a Lymphoprep tube (NYCOMED PHARMA, Cat.No 1019818), 16.5 mL of DPBS (-) (GIBCO, Cat.No. 14190-136) and a blood sample were added, jiggled several times, then centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes at room temperature. About 7 mL of PBMC phase (center phase) was collected into 50 mL of conical tube made by polypropylene using a Pasteur pipette, and DPBS (-) was added to a final concentration (50 mL), than centrifuged at 1,200 rpm for 10 minutes at room temperature. After removing a supernatant, residue was redissolved with 50 mL of DPBS (-). The suspension of the cell was centrifuged at 1,500 rpm for 3 minutes at room temperature. The supernatant was removed, then 3 mL of hemolysis buffer (0.8% NH_4Cl, 0.1% $KHCO_3$, 1 mmol/L EDTA) was added thereto to suspend enough, then left 2 minutes at room temperature. The suspension was added by 30 mL of DPBS (-), centrifuged at 1,500 rpm for 3 minutes at room temperature. The supernatant was removed to give PBMC.

Culture of human PBMC

After anti human CD3 antibody OKT3 (Janssen Pharmaceutical K.K., 1 μg/mL) coated 24 well plate overnight at 4°C, it was blocked by culture medium (RPMI 1640 (GIBCO, Cat.No. 11875-085), 10% FBS (GIBCO, Cat.No. 112318-028), 1% PSF (GIBCO, Cat.No. 15240-096)) in 30 minutes at 37°C. Prepared human PBMC was seeded into the plate coated by OKT3 (2×10^6 cells / well), cultured in a few days at 37°C. PBMC was collected, and seeded into the plate uncoated by OKT3 (2×10^6 cells/well) in the presence of human IL2 (5 ng/mL), then cultured. PBMC was subculture every one or two days.

Analysis of human CCR5 expression using FACS

After 10 μL of FITC labeled anti human CCR5 antibody (2D7) (BD Pharmingen, Cat.No. 555992) and PE labeled anti human CD45RO antibody (BD Pharmingen, Cat.No. 347967) was added to the human PBMC cultured in 1×10^6 cells, the mixture was shaded 15 minutes or left 30 minutes on the ice, then DPBS (GIBCO) was added thereto and washed. The cell was suspended with 500 μL of DPBS, then fluorescence intensity was measured by using FACS.

In vitro experiment of cell migration

50 μL of 5×10^5 cells of the human PBMC suspension (culture medium) and 50 μL of the solution of the test compound (0-2 μmol/L: double concentration of a final concentration) were added to an upper well of transwell (coster), and 300 μL of 60 nmol/L of the human MIP-1β (Pepro tech, Cat.No. 300-09) and 300 μL of a double concentration of the solution of the test compound were added to a lower well. It was prepared that a concentration of

DMSO in upper well was 0.01%. The solution was incubated 1.5 hours in the atmosphere of carbon dioxide gas (37°C, 5% CO_2, degree of humidity: 95%). After the solvent of upper well was aspirated, 100 μL of 20 μmol/L of EDTA /DPBS (-) was added thereto, and incubated 30 minutes at 4°C, then centrifuged at 1,500 rpm for 5 minutes. 100 μL of the solution was transferred to white 96 well plate for fluorescence from lower well by pipetting, an amount of cells was measured by using Celltiter Glo (Promega) (a measurement of ATP), cell migration inhibition ratio was calculated by the following calculating formula. The value of IC_{50} was calculated from cell migration inhibition ratio of each concentration. The value was an average value (n=3).

Cell migration inhibition ratio = [(Ea - Ec)/(Eb - Ec)] × 100

Ea: measured value when a test compound is added

Eb: measured value when no test compound (0.01% in DMSO) but only DMSO is added

Ec: measured value when no test compound (0.01% in DMSO) but only DMSO is added with no added ligand to lower well

The fact that the compound of the present invention has the immunosuppressive effect is demonstrated, for example, by the following experiment. The total operation is based on the basic technique, and the ordinary methods are utilized. Also, in the assaying method of the present invention, in order to evaluate the compound of the present invention, assaying accuracy and/or assaying sensitivity is improved as described below. The detailed experimental methods are shown below.

(4) Immunosuppressive effect in model of renal allotransplantation in cynomolgus monkeys of the compound of the present invention

Cynomolgus monkeys (body weight: 3-4.5 kg) that were ABO-compatible, major histocompatibility complex (MHC) -different, more specifically, MLR miss-matched donor (male) -recipient (either sex) combinations underwent bilateral nephrectomy with subsequent implantation of an allogenic kidney from a selected donor animal. Test substances (a compound of the present invention and/or an immunosuppressant agent) was administered daily starting on Day-1 (the day before transplantation) until the day before rejection was defined. The efficacy was assessed by comparing the length of the survival of the transplanted kidney.

The compound of the present invention was administered in combination with subtherapeutic immunosuppressant agent on the market (Cyclosporine, sirolimus, and/or tacrolimus). The efficacy was demonstrated by comparing with administration of immunosuppressant agent alone.

The compound of the present invention was administered, for example, per os (PO),

twice a day at a dose level of 3, 10 or 30 mg/kg.

For example, the presence of rejection was suspected if the serum creatinine levels rise. In particular, rejection of transplanted kidney was defined as an increase in the serum creatinine levels to 8 mg/dL.

The compound of the present invention has good solubility and absorbability. And the compound of the present invention has a week inhibitory activity against drug-metabolizing enzyme. These nature are the physical, chemical, and pharmaceutical property required to drugs, and the compound of the present invention have the proper conditions to an excellent drug [Ref. (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co.)].

It can be assessed that the compound of the present invention is useful as a drug by various experimental methods described below, methods described in Biological Examples, and their methods which properly improved. It can be also easily assessed that the compound of the present invention has a good pharmacokinetic property such as a length of serum half-life, a stability in the gastrointestinal tract, an absorption of oral preparations, bioavailability, etc. by known methods, for example, a method described in "Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku), July 6, 1998, Gendaiiryou-sha", etc.

(5) Evaluation experiment of a toxicity of the compound of the present invention

(i) Single acute toxicity test in rat

The test compound is administered to six-week Crj:CD (SD) rat by single intravenous dose or single oral administration. Toxicity can be evaluated by contrast with value at no addition of the test compound. Basic evaluation of toxicity can be done by, for example, observation of performance status or locomotor activity, etc.

(ii) Evaluation of the activity of the compound of the present invention against hERG I_{Kr} current

According to the report by Zou et al. (Biophys. J., Vol.74, 230-241 (1998)), using HEK293 cell overexpressed of human ether-a-go-go-related gene (hERG), max tale current of hERG I_{Kr} current induced by depolarization pulse followed by repolarization pulse is measured by patch-clamp recording. Rate of change (inhibition rate) is calculated by comparison max tale current between before addition of the test compound and 10 minutes after. The influence of the test compound against hERG I_{Kr} current can be evaluated by the inhibition rate.

(iii) Evaluation of the activity of the compound of the present invention against phospholipidosis

According to the report of Kasahara et al. Toxicol. Sci., 90, 1330-141 (2006)) and the report of Narita et al. (attached document "In Vitro Phospholipidosis Detection System using Fluorescent Labelling Phospholipid Analogue", Research Result Presentation Meeting of the

Project for Promotion of Multidisciplinary Human Science Research Such As Drug Discovery), the activity of the compound of the present invention against phospholipidosis can be easily evaluated.

(6) Stability test in liver microsome of monkey

It can be demonstrated that the compounds of the present invention have metabolic stability by the following experiments, for example.

To a solution of 100 mmol/L phosphate buffer (pH 7.4, it was prepared from 100 mmol/L of aqueous solution of dipotassium hydrogen phosphate and 100 mmol/L of aqueous solution of potassium dihydrogen phosphate.), liver microsome of monkey (final concentration: 1 mg/mL) and a test compound (final concentration: 5 μmol/L) was added and the mixture solution was pre-incubated for 5 minutes. The mixture solution was added by NADPH generating system (13 mmol/L β-$NADP^+$ (final concentration: 1.3 mmol/L), 33 mmol/L G-6-P (final concentration: 3.3 mmol/L), 10 U/mL G-6-P DH (from Yeast) (final concentration: 0.4 U/mL), and 33 mmol/L magnesium chloride solution (final concentration: 3.3 mmol/L)). While the mixture was incubated at 37°C, 100 μL of the reaction solution was taken out 0 and 30 minutes after the start, and was added to acetonitrile (2 mL) to terminate the reaction (n=2). After internal standard solution was added thereto, the mixture solution was agitated, then centrifuged at 3,000 rpm for 5 minutes. 100 μL of the resulting supernatant was mixed with 100 μL of mobile phase A, then was analyzed by LC/MS/MS.

The conditions of LC/MS/MS for analysis are outlined below.

LC conditions:

Column:	XTerra RP8 3.5 μm (2.1 mmID × 50 mm) (Waters Corporation)
Temperature of column:	40°C
Mobile phase A:	5 mmol/L aqueous ammonium acetate solution/acetonitrile (80/20, V/V)
Mobile phase B:	5 mmol/L aqueous ammonium acetate solution/acetonitrile (20/80, V/V)
Temperature of sample:	4°C
Injection volume of sample:	5 μL
Time for analysis:	10 min

Composition of mobile phases, and Flow rate:

Table 1

Time (min)	Flow rate (μL/min)	A (%)	B (%)
0.00	300	95.0	5.0
1.00	300	95.0	5.0
1.10	300	5.0	95.0
5.00	300	5.0	95.0
5.10	300	95.0	5.0
10.00	300	95.0	5.0

MS/MS conditions:

Measuring equipment: API3000 (AB/MDS SCIEX)

Ionization method: Electrospray ionization (ESI, Positive)

The appropriate monitoring ion was selected for an each sample.

The residual ratio of the unmetabolite (%) of the test compound in liver microsome of monkey was calculated by the following calculation formula.

The residual ratio of the unmetabolite (%)

= (a concentration of the test compound at 30 minutes)

/(a concentration of the test compound at 0 minute) × 100

(7) Pharmacokinetics test in blood in monkey

It can be demonstrated that the compounds of the present invention have a good property of pharmacokinetics in blood by the following experiments, for example.

Each of five test compounds were weighed, and dissolved in Soltol (Trademark; BASF Takeda Vitamins Ltd.)/propylene glycol = 7/3 heated to 50°C to be 5 mg/mL solution thereof. Equal amount of each five samples were weighed, mixed, then diluted with distilled water for injection by five times to make a solution for oral administration. The solution for oral administration (1 mg/kg) was forced intragastric administering to cynomolgus monkey (male, Hamri Co., Ltd) with sonde (n=3). The administering was done in the fasting state but they have freedom to drink water. Each 1 mL of blood samples were collected from superficial cephalic vein, using a heparinized syringe, 5, 15, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours after administration. Collected samples were stored into ice, centrifuged at 3,000 rpm for 15 minutes to get plasma. The plasma was stored at -20°C. The plasma sample stored at -20°C was dissolved, then 100 μL of the resulting solution was added by internal standard solution and acetonitrile (2 mL), agitated, centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes. The resulting supernatant was dried with a centrifuge concentrator. The residue was redissolved in 100 μL of mobile phase A, then 40 μL of the resulting solution was analyzed by LC/MS/MS

The conditions of LC/MS/MS for analysis are outlined below.

LC conditions:

Measuring equipment:	Waters 2790 (Waters)
Column:	YMC-Pack MB-ODS 5 μm (2.1 mmID × 50 mm) (YMC)
Temperature of column:	room temperature
Flow rate:	200 μL / minute
Mobile Phase:	20 mmol/L aqueous ammonium acetate solution/acetonitrile (1/1)

MS/MS conditions:

Measuring equipment:	QUATTRO Ultima (Micromass)
Ionization method:	ES+
Capillary voltage:	3.20 kV
Temperature of source:	150°C
Temperature of desolvation:	250°C
Multiplier:	650 V

The appropriate monitoring ion was selected for an each sample.

Transition of plasma concentration of the test compound in monkey was analyzed with non-compartment analytic method using WinNonlin 4.0.1 (Pharsight), and AUC was calculated.

(8) Measurement of bioavailability (BA) of the compounds of the present invention

It can be demonstrated that the compounds of the present invention have good bioavailability by the following experiments, for example.

The test compound was weighed, and dissolved in 30%HP-β-CD (Trademark; Mitsubishi Corporation) to make 1 mg/mL solution for intravenous administration. The test compound was weighed, and dissolved in Soltol (Trademark; BASF Takeda Vitamins Ltd.) / propylene glycol = 7/3 heated to 50°C to be 3 mg/mL solution thereof, then diluted with distilled water for injection by five times to make a solution for oral administration. The solution for intravenous administration (1 mg/kg) was administered to cynomolgus monkey (male, Hamri Co., Ltd) via superficial cephalic vein by single intravenous dose (n=3). The solution for oral administration (3 mg/kg) was forced intragastric administering to cynomolgus monkey (male, Hamri Co., Ltd) with sonde (n=3). The administering was done in the fasting state but they have freedom to drink water. Each 1 mL of blood samples were collected from superficial cephalic vein, using a heparinized syringe, 5, 15, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8 and 24 hours after administration. Collected samples were stored into ice, centrifuged at 3,000 rpm for 15 minutes to get plasma. The plasma was stored at -20°C. The plasma sample stored at -20°C was dissolved, then 100 μL of the resulting solution was added by internal standard

solution and acetonitrile (2 mL), agitated, centrifuged at 3,000 rpm for 10 minutes. The residue was redissolved in 100 μL of mobile phase A, then 40 μL of the resulting solution was analyzed by LC/MS/MS

The conditions of LC/MS/MS for analysis are outlined below.

LC conditions:

Measuring equipment:	Waters 2790 (Waters)
Column: (YMC)	YMC-Pack MB-ODS 5 μm (2.1 mmID × 50 mm)
Temperature of column:	room temperature
Flow rate:	200 μL/minute
Mobile phase:	20 mmol/L aqueous ammonium acetate solution/acetonitrile (1/1)

MS/MS conditions:

Measuring equipment:	QUATTRO Ultima (Micromass)
Ionization method:	ES+
Capillary voltage:	3.20 kV
Temperature of source:	150°C
Temperature of desolvation:	250°C
Multiplier:	650 V

The appropriate monitoring ion was selected for an each sample.

Transition of plasma concentration of the test compound in monkey was analyzed with non-compartment analytic method using WinNonlin 4.0.1 (Pharsight), and AUC was calculated.

BA was calculated by the following calculation formula.

$BA\ (\%) = (AUC_{p.o.}/Dose_{p.o.})/(AUC_{i.v.}/Dose_{i.v.}) \times 100$

$AUC_{p.o.}$: AUC when a test compound is orally administered

$Dose_{p.o.}$: Amount of the compound administered orally

$AUC_{i.v.}$: AUC when a test compound is intravenously administered

$Dose_{i.v.}$: Amount of the compound administered intravenously

The above measuring methods (1) to (8) are not limited to the above method, and ordinary methods are utilized based on a basic technique.

For the purpose above described, the compounds of the present invention may be normally administered systemically or locally, usually by oral or parenteral administration.

The doses to be administered are determined depending upon, for example, age, body weight, symptom, the desired therapeutic effect, the route of administration, and the duration

of the treatment. In the human adult, the doses per person are generally from 1 mg to 1,000 mg, by oral administration, up to several times per day, and from 1 mg to 100 mg, by parenteral administration (preferably intravenous administration), up to several times per day, or continuous administration from 1 to 24 hours per day from vein.

As mentioned above, the doses to be used depend upon various conditions. Therefore, there are cases in which doses lower than or greater than the ranges specified above may be used.

The compounds of the present invention may be administered for example, in the form of solid for oral administration, liquid forms for oral administration, injections, liniments or suppositories for parenteral administration.

Solid forms for oral administration include compressed tablets, pills, capsules, dispersible powders, and granules. Capsules include hard capsules and soft capsules.

In such solid forms, one or more of the active compound(s) may be admixed with vehicles (such as lactose, mannitol, glucose, microcrystalline cellulose or starch), binders (such as hydroxypropyl cellulose, polyvinyl pyrrolidone or magnesium metasilicate aluminate), disintegrants (such as cellulose calcium glycolate), lubricants (such as magnesium stearate), stabilizing agents, and solution adjuvants (such as glutamic acid or aspartic acid) and prepared according to methods well known in normal pharmaceutical practice. The solid forms may, if desired, be coated with coating agents (such as sugar, gelatin, hydroxypropyl cellulose or hydroxypropylmethyl cellulose phthalate), or be coated with two or more films. And further, coating may include containment within capsules of absorbable materials such as gelatin.

Liquid forms for oral administration include pharmaceutically acceptable solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. In such forms, one or more of the active compound(s) may be dissolved, suspended or emulsified into diluent(s) commonly used in the art (such as purified water, ethanol or a mixture thereof). Besides such liquid forms may also comprise some additives, such as wetting agents, suspending agents, emulsifying agents, sweetening agents, flavoring agents, aroma, preservative or buffering agent.

Injections for parenteral administration include sterile aqueous, suspensions, emulsions and solid forms which are dissolved or suspended into solvent(s) for injection immediately before use. In injections, one or more of the active compound(s) may be dissolved, suspended or emulsified into solvent(s). The solvents may include distilled water for injection, saline, vegetable oil, propylene glycol, polyethylene glycol, alcohol such as ethanol, or a mixture thereof. Injections may comprise some additives, such as stabilizing agents, solution adjuvants (such as glutamic acid, aspartic acid or POLYSORBATE80 (registered trade mark)), suspending agents, emulsifying agents, soothing agent, buffering agents, preservative. They may be sterilized at a final step, or may be prepared according to sterile methods. They may also be manufactured in the form of sterile solid forms such as freeze-dried products, which may be dissolved in sterile water or some other sterile diluent(s) for injection immediately before use.

Other forms for parenteral administration include liquids for external use, ointments and endermic liniments, inhalations, sprays, suppositories and vaginal suppositories which comprise one or more of the active compound(s) and may be prepared by methods known per se.

The compounds of the present invention may be used together with other drugs, for example, preventive and/or treating agent(s) for HIV infection (particularly agents for prevention and/or treatment of AIDS), or agent(s) for rejection in organ transplantation and/or autoimmune diseases. In that case, the drug as such may be mixed with pharmacologically acceptable excipient, binder, disintegrating agent, lubricant, stabilizer, solubilizer, diluent, etc. either separately or simultaneously to make into a pharmaceutical preparation and that can be administered either orally or parenterally as a pharmaceutical composition for prevention and/or treatment of HIV infection, rejection in organ transplantation and/or autoimmune diseases.

The compounds of the present invention have an infection inhibiting activity to HIV which acquired resistance to other agents for preventive and/or treating HIV infection (particularly agents for prevention and/or treatment of AIDS). Therefore, it is also able to be used for HIV-infected patients to whom other agents for preventive and/or treating HIV infection are no longer effective. In that case, although the compound of the present invention may be used solely, it may be also used together with agents for preventive and/or treating HIV infection where infected HIV strain acquired resistance or with other drugs.

The present invention covers the combination of the compounds of the present invention with drugs which do not inhibit the HIV infection whereby preventive and/or treating effect for HIV infection is enhanced as compared with a single preparation.

Examples of other agent for preventive and/or treating HIV infection used for a combination with the compounds of the present invention are reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, chemokine antagonist (such as CCR2 antagonist, CCR3 antagonist, CCR4 antagonist, CCR5 antagonist, CXCR3 antagonist and CXCR4 antagonist), integrase inhibitor, fusion inhibitor, antibody to surface antigen of HIV and vaccine of HIV.

Reverse transcriptase inhibitors are concretely (1) nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors: zidovudine (brand name: Retrovir), didanosine (brand name: Videx), zalcitabine (brand name: HIVID), stavudine (brand name: Zerit), lamivudine (brand name: Epivir), abacavir (brand name: Ziagen), adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabine (brand name: Coviracil) or PMPA (brand name: Tenofovir), etc. and (2) nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: nevirapine (brand name: Viramune), delavirdine (brand name: Rescriptor), efavirenz (brand name: Sustiva, Stocklin) or capravirine (AG1549), etc.

Protease inhibitors are concretely indinavir (brand name: Crixivan), ritonavir (brand name: Norvir), nelfinavir (brand name: Viracept), saquinavir (brand name: Invirase, Fortovase), amprenavir (brand name: Agenerase), lopinavir (brand name: Kaletra) or tipranavir, etc.

As chemokine antagonists, internal ligand of chemokine receptor, its derivatives, its non-peptide low molecular compound or antibody of chemokine receptor are included.

The examples of internal ligand of chemokine receptor are concretely, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, SDF-1α, SDF-1β, MCP-1, MCP-2, MCP-4, Eotaxin and MDC, etc.

The derivatives of internal ligand are concretely, AOP-RANTES, Met-SDF-1α, Met-SDF-1β, etc.

Antibodies of chemokine receptor are concretely, Pro-140, etc.

CCR2 antagonists are concretely written in specification of WO99/07351, WO99/40913, WO00/46195, WO00/46196, WO00/46197, WO00/46198, WO00/46199, WO00/69432 or WO00/69815 or in Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), etc.

CCR3 antagonists are written in, for example, specification of DE19837386, WO99/55324, WO99/55330, WO00/04003, WO00/27800, WO00/27835, WO00/27843, WO00/29377, WO00/31032, WO00/31033, WO00/34278, WO00/35449, WO00/35451, WO00/35452, WO00/35453, WO00/35454, WO00/35876, WO00/35877, WO00/41685, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/53172, WO00/53600, WO00/58305, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/62814, WO00/73327 or WO01/09088, etc.

CCR5 antagonists are, for example, TAK-779, SCH-351125 (SCH-C), SCH-417690(SCH-D), UK-427857, GW873140 (ONO-4128), TAK-220, etc. Moreover, it includes compounds written in, for example, specification of WO99/17773, WO99/32100, WO00/06085, WO00/06146, WO00/10965, WO00/06153, WO00/21916, WO00/37455, EP1013276, WO00/38680, WO00/39125, WO00/40239, WO00/42045, WO00/53175, WO00/42852, WO00/66551, WO00/66558, WO00/66559, WO00/66141, WO00/68203, JP2000-309598, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/56729, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/76933, WO98/25605, WO99/04794, WO99/38514, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11, 2663 (2003), Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents, 4, 133 (2005), Current Opinion in Pharmacology, 4, 447 (2004), or Current Opinion in Investigational Drugs, 5, 851 (2004), etc.

CXCR3 antagonists are written in, for example, specification of WO01/16114, WO02/083143, WO02/085862, US6469002, or WO03/101970, etc.

CXCR4 antagonists are, for example, AMD-3100, AMD-070, T-22, KRH-1120, KRH-1636, KRH-2731 or the compounds written in specification of WO00/66112, etc.

Integrase inhibitors are Equisetin, Temacrazine, MK0518 (Raltegravir), PL-2500, V-165, NSC-618929, L-870810, L-708906 analog, S-1360, or 1838, etc.

Fusion inhibitors are concretely, T-20 (Pentafuside, Enfuvirtide, Fuseon (brand name)), and T-1249, etc.

The examples of combination agents written above are intended to illustrate the present invention, but do not limit them.

The typical examples of the usual the dosage level in clinical trials of reverse

transcriptase inhibitors or protease inhibitors written below are intended to illustrate the present invention, but do not limit them.

zidovudine: 100 mg capsule, 200 mg per dose, 3 times per day;
300 mg tablet, 300 mg per dose, twice per day;
didanosine: 25-200 mg tablet, 125-200 mg per dose, twice per day;
zalcitabine: 0.375-0.75 mg tablet, 0.75 mg per dose, 3 times per day;
stavudine: 15-40 mg capsule, 30-40 mg per dose, twice per day;
lamivudine: 150 mg tablet, 150 mg per dose, twice per day;
abacavir: 300 mg tablet, 300 mg per dose, twice per day;
nevirapine: 200 mg tablet, 200 mg per dose, once per day for 14 days and then twice per day;
delavirdine: 100 mg tablet, 400 mg per dose, 3 times per day;
efavirenz: 50-200 mg capsule, 600 mg per dose, once per day;
indinavir: 200-400 mg capsule, 800 mg per dose, 3 times per day;
ritonavir: 100 mg capsule, 600 mg per dose, twice per day;
nelfinavir: 250 mg tablet, 750 mg per dose, 3 times per day;
saquinavir: 200 mg capsule, 1,200 mg per dose, 3 times per day;
amprenavir: 50-150 mg tablet, 1,200 mg per dose, twice per day.

Examples of other agent for preventive and/or treating rejection in organ transplantation used for a combination with the compounds of the present invention are immunosuppressants.

Examples of the immunosuppressant include tacrolimus (FK506), cyclosporin, sirolimus (rapamycin), corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, FTY-720, cyclophosphamide, or cell-surface ligand antibody, etc.

Examples of the cell-surface ligand antibody include Atgam (brand name), Thymoglobulin (brand name), Simulect (brand name), Zanapax (brand name), or Orthoclone (brand name), etc.

Examples of other agent for preventive and/or treating autoimmune diseases used for a combination with the compounds of the present invention are nonsteroidal antiinflammatory drug, disease modifying anti-rheumatic drug (DMARDs, slow-acting anti-rheumatic drug), steroids, immunosuppressant agent, antiinflammatory enzyme preparations, chondroprotective agents, T-cell inhibitors, TNFα inhibitor (include protein preparation such as anti-TNFα antibody), prostaglandin synthase inhibitor, IL-1 inhibitor, IL-6 inhibitor (include protein preparation such as anti-IL-6 receptor antibody), interferon gamma agonists, prostaglandins, phosphodiesterase inhibitor, metalloproteinase inhibitor, etc.

Examples of the nonsteroidal antiinflammatory drug include sasapyrine, sodium salicylate, aspirin, aspirin dialuminate formulation, diflunisal, indomethacin, suprofen, ufenamate, dimethylisopropyl azulen, bufexamac, felbinac, diclofenac, tolmetin sodium, Clinoril, fenbufen, napmetone, proglumetacin, indomethacin farnesil, acemetacin, proglumetacin maleate, amfenac sodium, mofezolac, etodolac, ibuprofen, ibuprofen piconol,

naproxen, flurbiprofen, flurbiprofen axethyl, ketoprofen, fenoprofen calcium, tiaprofenen, oxaprozin, pranoprofen, loxoprofen sodium, aluminoprofen, zaltoprofen, mefenamic acid, aluminum mefenamate, tolfenamic acid, floctafenine, ketophenylbutazone, oxyfenbutazone, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, napageln cream, epirizole, tiaramide hydrochloride, tinoridine hydrochloride, emorfazone, sulpyrine, Migrenin, Saridon, Sedes G, Amipylo N, Sorbon, pyrine system antipyretics, acetaminophen, phenacetin, dimethothiazine mesylate, simetride formulation, or antipyrine system antipyretics, etc.

Examples of the disease modifying anti-rheumatic drug (DMARDs, slow-acting anti-rheumatic drug) include, for example, gold thioglucose, aurothiomalate sodium, auranofin, actarit, D-penicillamine preparations, lobenzarit disodium, bucillamine, hydroxychloroquine, salazosulfapyridine, methotrexate, or leflunomide, etc.

Examples of the steroids for external application include clobetasol propionate, diflorasone acetate, fluocinonide, monometasone furancarboxylate, betamethasone dipropionate, betamethasone butyrate propionate, betamethasone valerate, difluprednate, budesonide, diflucortolone valerate, amcinonide, halcinonide, dexamethasone, dexamethasone propionate, dexamethasone valerate, dexamethasone acetate, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, hydrocortisone acetate propionate, deprodone propionate, prednisolone valerate acetate, fluocinolone acetonide, beclometasone dipropionate, triamcinonide acetonide, flumethasone pivalate, alclometasone dipropionate, clobetasone butyrate, prednisolone, beclometasone propionate, and fludroxycortide, etc. Examples of the steroids for internal use or injection include cortisone acetate, hydrocortisone, hydrocortisone sodium phosphate, hydrocortisone sodium succinate, fludrocortisone acetate, prednisolone, prednisolone acetate, prednisolone sodium succinate, prednisolone butyrate acetate, prednisolone sodium phosphate, halopredon acetate, methyl prednisolone, methyl prednisolone acetate, methyl prednisolone sodium succinate, triamicinolon, triamicinolon acetate, triamicinonolon acetonide, dexamethasone, dexamethasone acetate, dexamethasone sodium phosphate, dexamethasone palmitate, paramethasone acetate, and betamethasone, etc. Examples of the steroids as an inhalant include beclomethasone propionate, fluticasone propionate, budesonide, flunisolide, triamicinolon, ST-126P, ciclesonide, dexamethasone palmitate, monometasone furancarboxylate, prasterone sulfonate, deflazacort, methylprednisolone suleptanate, and methylprednisolone sodium succinate, etc.

Examples of the antiinflammatory enzyme preparations include, for example, lysozyme chloride, bromelain, pronase, serrapeptase, or streptokinase-streptodornase, etc.

Examples of the chondroprotective agents include, for example, hyaluronate sodium, glucosamine, chondroitin sulfate, and glucosaminoglycan polysulfate, etc.

Examples of TNFα inhibitor (include protein preparation such as anti-TNFα antibody) include, for example, infliximab, adalimumab, or etanercept, etc.

Examples of the prostaglandin synthase inhibitor include, for example, salazosulfapyridine, mesalazine, olsalazine, 4-aminosalicylic acid, JTE-522, auranofin,

carprofen, diphenpyramid, flunoxaprofen, flurbiprofen, indomethacin, ketoprofen, lornoxicam, loxoprofen, Meloxicam, oxaprozin, parsalmide, piproxen, piroxicam, piroxicam betadex, piroxicam cinnamate, tropine indomethacinate, zaltoprofen, and pranoprofen, etc.

Examples of IL-1 inhibitor (include protein preparation such as human IL-1 receptor antagonist) include, for example, anakinra, etc.

Examples of IL-6 inhibitor (include protein preparation such as anti-IL-6 receptor antibody) include, for example, MRA, etc.

Examples of the prostaglandins (hereinafter abbreviated as "PG") include PG receptor agonist, and PG receptor antagonist, etc. Examples of the PG receptor include PGE receptor (EP1, EP2, EP3, EP4), PGD receptor (DP, CRTH2), PGF receptor (FP), PGI receptor (IP), or TX receptor (TP), etc.

Examples of the phosphodiesterase inhibitor include, for example, rolipram, cilomilast (trade name: Ariflo), Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfylline (BGL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485, or ONO-6126 as PDE4 inhibitor, etc.

Examples of other agent for preventive and/or treating other allergic diseases, for example, asthma used for a combination with the compounds of the present invention are steroids, β_2 adrenoreceptor stimulant, leukotriene receptor antagonist, thromboxane synthetase inhibitor, thromboxane A_2 receptor antagonist, mediator releasing inhibitor, antihistamines, xanthine derivatives, anticholinergic agent, cytokine inhibitor, prostaglandins, forskolin, phosphodiesterase inhibitor, elastase inhibitor, metalloproteinase inhibitor, expectorant, and antibiotic.

Examples of the β_2 adrenoreceptor stimulant include fenoterol hydrobromide, salbutamol sulfate, terbutaline sulfate, formoterol fumarate, salmeterol xinafoate, isoprotenol sulfate, orciprenalin sulfate, chloroprenalin sulfate, epinephrine, trimetoquinol hydrochloride, hexoprenalinmesyl sulfate, procaterol hydrochloride, tulobuterol hydrochloride, tulobuterol, pirbuterol hydrochloride, clenbuterol hydrochloride, mabuterol hydrochloride, ritodrine hydrochloride, bambuterol, dopexamine hydrochloride, meradrin tartrate, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, and S-1319, etc.

Examples of the leukotriene receptor antagonist include pranlukast hydrate, montelukast, zafirlukast, seratrodast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284, and ONO-4057, etc.

Examples of the thromboxane synthetase inhibitor include ozagrel hydrochloride, and imitrodast sodium, etc.

Examples of the thromboxane A_2 receptor antagonist include seratrodast, ramatroban, domitroban calcium dihydrate, and KT-2-962, etc.

Examples of the mediator releasing inhibitor include tranilast, sodium cromoglicate, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, and pemirolast potassium, etc.

Examples of the antihistamines include ketotifen fumarate, mequitazine, azelastine

hydrochloride, oxatomide, terfenadine, emedastine fumarate, epinastine hydrochloride, astemizole, ebastin, cetirizine hydrochloride, bepotastine, fexofenadine, lolatadine, deslolatadine, olopatadine hydrochloride, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, mometasone furoate, mizolastine, BP-294, andolast, auranofin, and acribastin, etc.

Examples of the xanthine derivatives include aminophylline, thoeophyline, doxophylline, cipamfylline, and diprophilline, etc.

Examples of the anticholinergic agent include ipratropium bromide, oxitropium bromide, flutropium bromide, cimetropium bromide, temiverine, tiotropium bromide, and revatropate (UK-112166), etc.

Examples of the cytokine inhibitor include suplatast tosilate (trade name: IPD), etc.

Examples of the elastase inhibitors include ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, and AE-3763, etc.

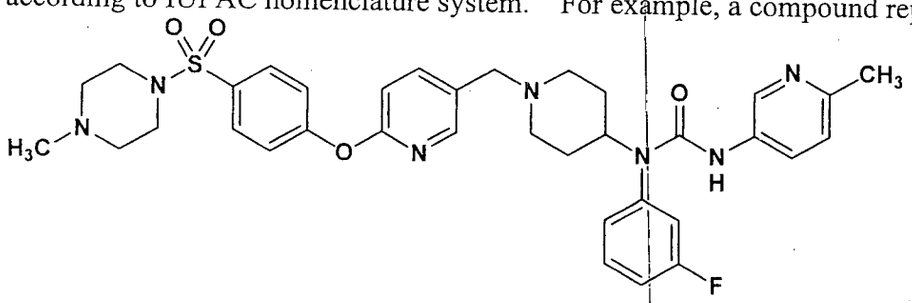
Examples of the expectorant include foeniculated ammonia spirit, sodium hydrogen carbonate, bromhexine hydrochloride, carbocisteine, ambroxol hydrochloride, sustained release ambroxol hydrochloride, methylcysteine hydrochloride, acetyl cysteine, L-ethylcysteine hydrochloride, and tyloxapol, etc.

Examples of antibiotics include cefuroxime sodium, meropenem trihydrate, netilmicin sulfate, sisomicin sulfate, ceftibuten, PA-1806, IB-367, tobramycin, PA-1420, doxorubicin, astromicin sulfate, or cefetamet pivoxil hydrochloride, etc. Examples of antibiotics as an inhalant include PA-1806, IB-367, tobramycin, PA-1420, doxorubicin, astromicin sulfate, or cefetamet pivoxil hydrochloride, etc.

The other pharmaceuticals which supplement and/or enhance the prevention and/or treatment effect of the compound of the present invention is not limited to examples as described above. With regard to other pharmaceuticals which supplement and/or enhance the prevention and/or treatment effect of the compound of the present invention, not only that which has been found up to now but also that which will be found in future on the basis of the above-mentioned mechanism are included.

The nomenclature of compounds of the present invention is described below.

All the compounds described in the present specification were named using ACD/Name Batch (registered trademark, Advanced Chemistry Development Inc.), which is a computer program that names a compound according to IUPAC nomenclature system, or named according to IUPAC nomenclature system. For example, a compound represented by



was named N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-

pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea.

EXAMPLES

The present invention will be described in detail below by way of Preparation Examples, Biological Examples and Formulation Examples, but the present invention is not limited thereto.

The solvent described in the position of isolation through chromatography and that described in parenthesis in TLC denote an elution solvent or a developing solvent, and the proportion denotes a volume ratio. Commercially available 28% ammonia water was used as ammonia water.

NMR is a measured value of ^{1}H-NMR and the solvent in parenthesis described in the position of NMR is a solvent used in the measurement.

Preparation Examples

Example 1 : ethyl 6-[4-(chlorosulfonyl)phenoxy]nicotinate

To chlorosulfonic acid (20 mL) was dropped ethyl 6-phenoxynicotinate (5.6 g) on ice bath, and the reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature, and 3 hours at 60°C . To reaction mixture was added ice, and extracted with tert-butyl methyl ether. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to give the title compound (7.5 g) having the following physical data.
TLC : Rf 0.44 (hexane : ethyl acetate = 4:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.29 (t, 3 H), 4.30 (q, 2 H), 7.06 - 7.17 (m, 3 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.67 (dd, 1 H).

Example 2 : ethyl 6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenoxy}nicotinate

To a solution of the compound prepared in Example 1 (545 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was added 1-methylpiperazine (222μL) and triethylamine (420μL) under atmosphere of argon. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To reaction mixture was added water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : methanol = 1 : 0→9 : 1) to give the title compound (448 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.15 (ethyl acetate) ;
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.40 (t, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.45 - 2.57 (m, 4 H), 3.00 - 3.16 (m, 4 H), 4.40 (q, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.82 (dd, 1 H).

Example 3 : (6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenoxy}pyridin-3-yl)methanol

To a solution of the compound prepared in Example 2 (438 mg) in tetrahydrofuran (10

mL) was added 0.99M solution of diisobutylaluminium hydride in toluene (2.2 mL) at -78°C under atmosphere of argon. The reaction mixture was heated to room temperature and stirred for 2 hours at room temperature. To reaction mixture was added water and a saturated aqueous solution of sodium sulfate. The insoluble was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to give the title compound (381 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.10 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.83 - 1.93 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 - 2.55 (m, 4 H), 3.00 - 3.13 (m, 4 H), 4.71 (s, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.74 - 7.79 (m, 2 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.19 (dd, 1 H).

Example 4 : 6-{4-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenoxy}nicotinealdehyde

To a solution of the compound prepared in Example 3 (380 mg) in dimethyl sulfoxide (10 mL) and ethyl acetate (10 mL) were added triethylamine (875μL) and sulfur trioxide - pyridine complex (500 mg) under atmosphere of argon. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To reaction mixture was added water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : methanol = 1 : 0→10 : 1) to give the title compound (353 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.26 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ2.30 (s, 3 H), 2.46 - 2.58 (m, 4 H), 3.02 - 3.17 (m, 4 H), 7.13 (dt, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 10.03 (d, 1 H).

Example 5 : tert-butyl 4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidine-1-carboxylate

To a solution of 1-(t-butoxycarbonyl)-4-piperidone (26.7 g) in dichloroethane (135 ml) were added 4-fluoroaniline (14.2 ml), acetic acid (9.2 ml) and sodium triacetoxyborohydride (39.8 g). The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature. To reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The obtained crystals were washed with t-butyl methyl ether : hexane = 1 : 4, dried to give the title compound (31.1 g) having the following physical data.
TLC : Rf 0.61 (ethyl acetate : hexane = 1:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.25 - 1.41 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.97 - 4.13 (m, 2 H), 6.25 - 6.41 (m, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H).

Example 6 : tert-butyl 4-{(3-fluorophenyl)[(6-methylpyridin-3-yl)carbamoyl]amino}piperidine-1-carboxylate

To a solution of 6-methylnicotinic acid (14.7 g) in toluene (110 ml) was added

triethylamine (14.9 ml). The reaction mixture was heated at 105°C, and stirred. Then to this solution was added diphenylphosphorous azide (29.4 g). The reaction mixture was stirred for 15 minutes at same temperature and left at rest until the inner temperature fell in 45°C. To the mixture was added the compound prepared in Example 5 (21.0 g). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Then, a precipitate was collected from the reaction mixture. The obtained crystals were washed with ethyl acetate, dried to give the title compound (12.6 g) having the following physical data.

TLC : Rf 0.51 (methanol : chloroform = 1:9);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.18 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 4.08 - 4.23 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

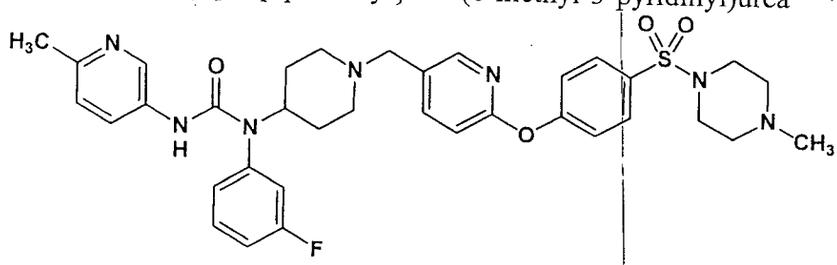
Example 7 : 1-(3-fluorophenyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1-piperidin-4-ylurea dihydrochloride

To a solution of the compound prepared in Example 6 (12.6 g) in ethyl acetate (10 ml) was added 4N hydrogen chloride in ethyl acetate (50 ml). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was concentrated to give the title compound (11.6 g) having the following physical data.

TLC : Rf 0.18 (dichloromethane : methanol : aqueous ammonia = 90:10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.63 - 1.81 (m, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 4.61 - 4.73 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.98 (d, 1 H).

Example 8 : N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea



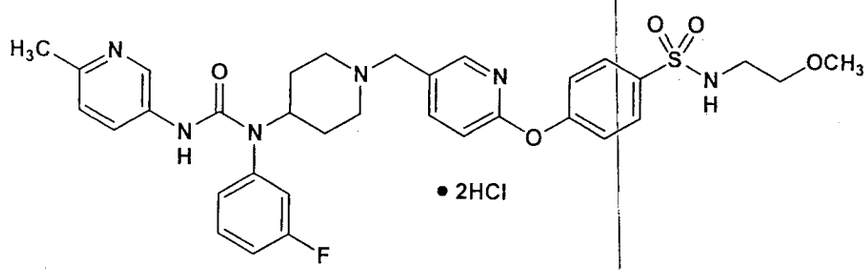
To a solution of the compound prepared in Example 7 (111 mg) and the compound prepared in Example 4 (100 mg) in dimethylformamide (7 mL) were added acetic acid (19μL), triethylamine (77μL) and sodium triacetoxyborohydride (117 mg). The reaction mixture was stirred for 1 day at room temperature. To reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : methanol = 10 : 1→dichloromethane : methanol = 10 : 1) to give the compound of the present invention (151 mg) having the following physical data.

TLC : Rf 0.34 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.43 - 2.54 (m, 7 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 2.99 - 3.13 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Examples 8(1) - 8(17) :

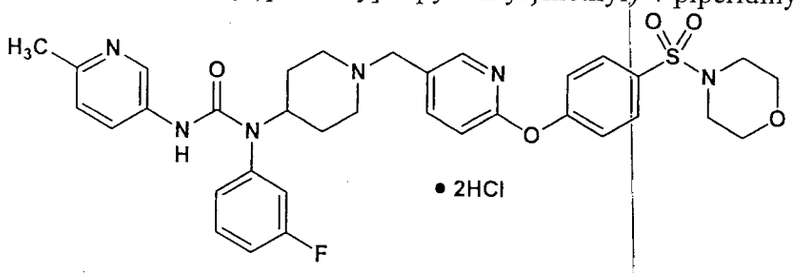
The procedure similar to that of Example 8 was carried out using the compound prepared in Example 7 or a corresponding amine compound, and a corresponding aldehyde compound in place of the compound prepared in Example 4, if necessary, followed by conversion to hydrochloride by usual way, to obtain the following compound of the present invention.

Example 8(1) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide dihydrochloride



TLC : Rf 0.19 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.68 - 1.90 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 3.06 (t, 2 H), 3.15 - 3.28 (m, 5 H), 3.39 (t, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.01 (dd, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.97 (dd, 1 H).

Example 8(2) : N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-[1-({6-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea dihydrochloride



TLC : Rf 0.26 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.71 - 1.91 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 4 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.67 - 3.76 (m, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 4.62 - 4.78 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.30 - 8.37 (m, 1 H), 8.97 (t, 1

H).

Example 8(3) : N-(1-{[6-(4-cyanophenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.30 (methanol : dichloromethane = 1:19);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 3 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 8(4) : N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-[1-({6-[4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea
TLC : Rf 0.38 (methanol : dichloromethane = 1:4);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.20 - 1.39 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 2.34 (s, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 4.23 - 4.39 (m, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.13 - 7.33 (m, 4 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H).

Example 8(5) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-1H-tetrazol-5-ylbenzamide
TLC : Rf 0.56 (water : methanol : dichloromethane = 6:30:70);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.70 - 1.81 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H), 7.01 - 7.32 (m, 8 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H), 11.02 (s, 1 H).

Example 8(6) : N-[1-({6-[(2,2-dioxido-1H-2,1,3-benzothiadiazin-6-yl)oxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.10 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 80:17:3);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.40-1.60 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.11-7.24 (m, 5H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

Example 8(7) : N,N'-bis(4-chlorophenyl)-N-[1-({6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea
TLC : Rf 0.60 (ethyl acetate : methanol = 95:5);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.29 - 1.45 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.82 - 2.92 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 6 H), 7.28 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H).

Example 8(8) : N-{4-[(5-{[4-((4-chlorophenyl){[(4-chlorophenyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}methanesulfonamide

TLC : Rf 0.49 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.30-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.170-7.31 (m, 8H), 7.51 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

Example 8(9) : N-{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea

TLC : Rf 0.65 (dichloromethane : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.04 - 2.07 (m, 3 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.97 - 3.09 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H), 8.07 (d, 1 H), 8.12 (d, 1H).

Example 8(10) : N-(4-{[5-({4-[(anilinocarbonyl)(phenyl)amino]piperidin-1-yl}methyl)pyridin-2-yl]oxy}phenyl)methanesulfonamide

TLC : Rf 0.56 (dichloromethane : methanol = 9:1);

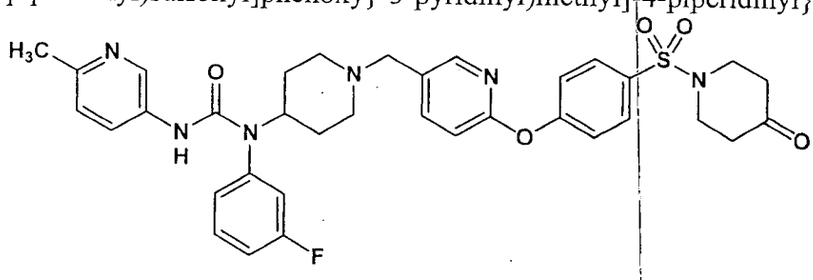
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.62-1.80 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.97-7.14 (m, 5H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H).

Example 8(11) : N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-(1-{[6-(4-nitrophenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)urea

TLC : Rf 0.52 (dichloromethane : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 3.45 (s, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.46 - 7.55 (m, 1 H) 7.66 - 7.80 (m, 2 H) 8.07 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 2 H).

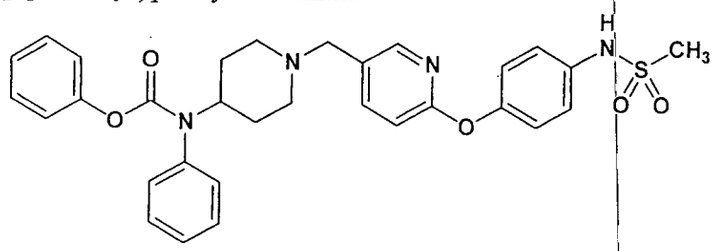
Example 8(12) : N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea



TLC : Rf 0.48 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 4 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 6 H), 4.46 - 4.62 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.06 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

Example 8(13) : phenyl (3-fluorophenyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamate
TLC : Rf 0.58 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.46 - 1.62 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.41 (s, 2 H), 4.27 (tt, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.94 (dt, 1 H), 6.99 - 7.19 (m, 7 H), 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.01 (dd, 1 H).

Example 8(14) : phenyl {1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}phenylcarbamate



TLC : Rf 0.59 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.46 - 1.64 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 4.28 (tt, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.98 - 7.43 (m, 14 H), 7.62 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H).

Example 8(15) : 2-(3-fluorophenyl)-N-(6-methyl-3-pyridinyl)-2-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}acetamide
TLC : Rf 0.35 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.05 - 1.44 (m, 3 H), 1.84 - 2.20 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.73 - 2.92 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 5 H), 7.22 - 7.33 (m, 4 H), 7.47 (brs, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H).

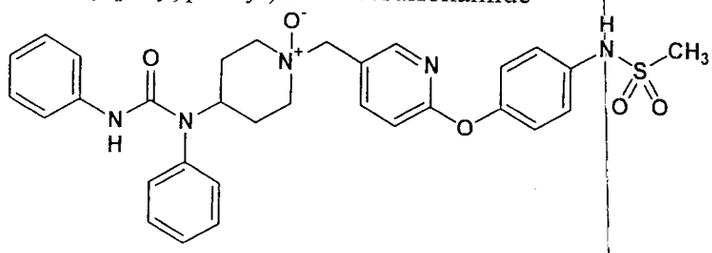
Example 8(16) : 2-(3-fluorophenyl)-N-(6-methyl-3-pyridinyl)-2-[1-({6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]acetamide
TLC : Rf 0.38 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.05 - 1.46 (m, 3 H), 1.85 - 2.23 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.74 - 2.92 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 7.25 - 7.45 (m, 4 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 4 H), 8.09 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H).

Example 8(17) : 2-(3-fluorophenyl)-2-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide

TLC : Rf 0.47 (dichloromethane : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.04 - 1.43 (m, 3 H), 1.83 - 2.21 (m, 4 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.04 (d, 1H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 5 H), 7.21 - 7.33 (m, 5 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H).

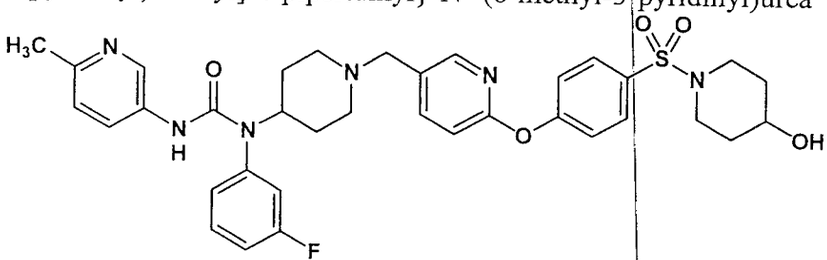
Example 9 : N-(4-{[5-({4-[(anilinocarbonyl)(phenyl)amino]-1-oxido-1-piperidinyl}methyl)-2-pyridinyl]oxy}phenyl)methanesulfonamide



To a solution of the compound prepared in Example 8(10) (361 mg) in chloroform (6.1 ml) was added m-chloroperbenzoic acid (116 mg) on ice bath. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature. To reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The obtained residue was washed with chloroform and methanol, dried to give the compound of the present invention (194 mg) having the following physical data.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 10H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.14 (m, 1H).

Example 10 : N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea



To a solution of the compound prepared in Example 8(12) (127 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) and methanol (0.5 mL) was added sodiun borohydride (7 mg). The reaction mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. To reaction mixture was added a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and

concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : methanol = 15 : 1→10 : 1→dichloromethane : methanol = 9 : 1) to give the compound of the present invention (106 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.51 (m, 3 H), 1.53 - 1.75 (m, 2 H), 1.79 - 2.02 (m, 4 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.95 (m, 4 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.73 - 3.83 (m, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.07 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 11 : 1-(1-{[6-(4-aminophenoxy)pyridin-3-yl]methyl}piperidin-4-yl)-1-(3-fluorophenyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)urea

To a solution of the compound prepared in Example 8(11) (611 mg) in ethanol (20 ml) was added 10% palladium on carbon (50% wet) (80 mg). The reaction mixture was stirred for 3.5 hours under atmosphere of hydrogen. The reaction mixture was passed through Celite (trade name), and the filtrate was concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (methanol : dichloromethane = 1 : 49) to give the compound of the present invention (526 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.33 (methanol : dichloromethane = 1:19);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.31 - 1.49 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.61 (brs, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.67 - 6.77 (m, 3 H), 6.89 - 7.07 (m, 5 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H).

Example 12 : N-(1-{[6-(4-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea

To a solution of the compound prepared in Example 11 (393 mg) in dichloromethane (10 ml) were added triethylamine (0.31 ml) and N,N-dimethylsulfamoyl chloride (160 mg). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, water and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (methanol : dichloromethane = 1 : 49) to give the compound of the present invention (98 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.60 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.30 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.94 (m, 8 H), 3.41 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.95 - 7.11 (m, 5 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Examples 12(1) - 12(3) :

The procedure similar to that of Example 12 was carried out using a corresponding sulfonyl chloride in place of N,N-dimethylsulfamoyl chloride to obtain the following compound of the present invention.

Example 12(1) : N-(3-fluorophenyl)-N-(1-{[6-(4-{[(methylamino)sulfonyl]amino}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.31 (methanol : dichloromethane = 1:19);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.32 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 12(2) : N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.41 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 4.96 (brs, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 4 H), 7.16 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

Example 12(3) : N-{4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}-2-(4-morpholinyl)ethanesulfonamide
TLC : Rf 0.49 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.49 - 2.55 (m, 4 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.26 (t, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 4 H), 7.18 - 7.27 (m, 4 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 13 : N-(3-fluorophenyl)-N-(1-{[6-(4-{[(methylamino)carbonothioyl]amino}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea

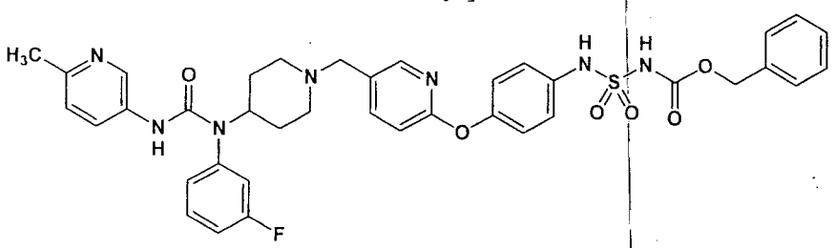
To a solution of the compound prepared in Example 11 (154 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) was added methyl isothiocyanate (24 mg). The reaction mixture was refluxed for 6 hours, then concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (methanol : dichloromethane = 1 : 49) to give the compound of the present invention (140 mg) having the following physical data.

TLC : Rf 0.58 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.93 (m, 2 H), 3.14 (d, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 4.47 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 5 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 13(1) : N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[({[2-(4-morpholinyl)ethyl]amino}carbonothioyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea

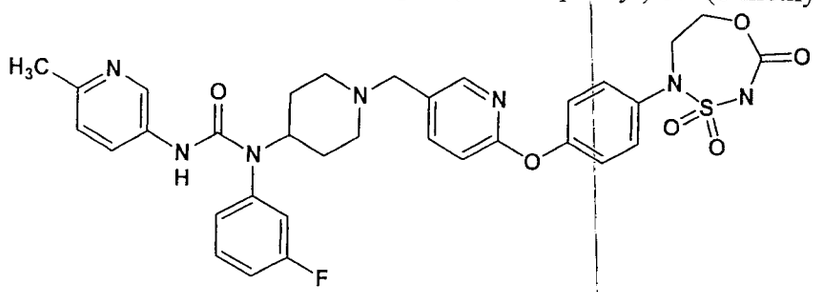
The procedure similar to that of Example 13 was carried out using 2-(4-morpholino)ehtyl isocyanate in place of methyl isothiocyanate to obtain the compound of the present invention having the following physical data.
TLC : Rf 0.50 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.36 - 2.44 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 (t, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.51-3.60 (m, 4 H), 3.63 - 3.74 (m, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.88 - 7.08 (m, 5 H), 7.16 - 7.27 (m, 5 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 14 : benzyl [({4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}amino)sulfonyl]carbamate



To a solution of chlorosulfonyl isocyanate (75μL) in dichloromethane (2mL) was added benzyl alcohol (89μL) under atmosphere of argon on ice bath. The reaction mixture was stirred for 1.5 hours. To a mixure were added the compound prepared in Example 11 (430 mg) and triethylamine (904μL), and the mixture was stirred overnight. To reaction mixture was added a saturated aqueous solution of ammonium chloride, and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate→ethyl acetate : methanol = 5 : 1) to give the compound of the present invention (446 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.44 (dichloromethane : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.20-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.56 (brd, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99-7.18 (m, 8H), 7.25-7.33 (m, 7H), 7.49 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (brd, 1H), 8.37 (d, 1H).

Example 14(1) : N-[1-({6-[4-(4,4-dioxido-2-oxo-1,4,3,5-oxathiadiazepan-5-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea

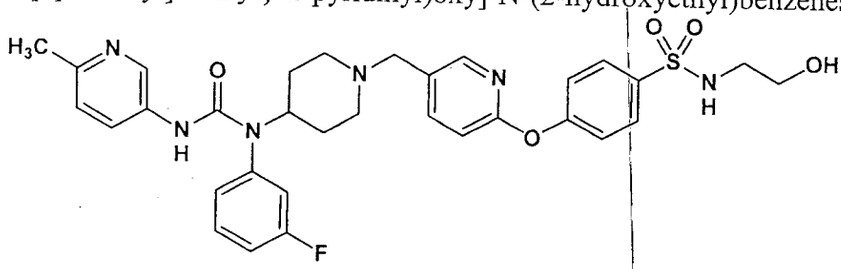


The procedure similar to that of Example 14 was carried out using 2-chloroethanol in place of benzyl alcohol to obtain the title compound having the following physical data.
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ1.10-1.30 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 7H), 7.28 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.89 (brd, 1H).

Examples 15(1) - 15(11) :

The procedure similar to that of Example 8 was carried out using the compound prepared in Example 7 or a corresponding amine compound, and a corresponding aldehyde compound in place of the compound prepared in Example 4 to obtain the following compound of the present invention.

Example 15(1) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide

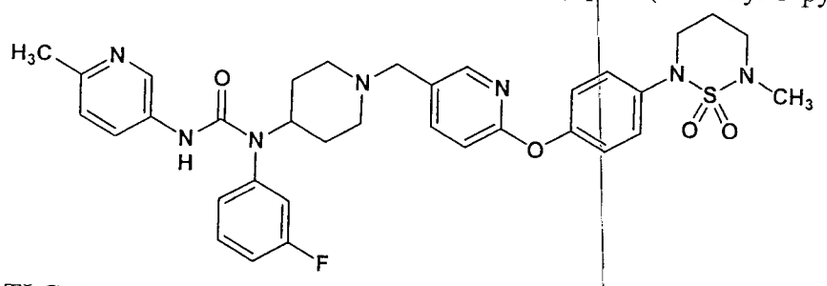


TLC : Rf 0.42 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 15(2) : N-[1-({6-[4-(1,1-dioxido-1,2,6-thiadiazinan-2-yl)phenoxy]-3-

pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.40-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Example 15(3) : N-(3-fluorophenyl)-N-[1-({6-[4-(6-methyl-1,1-dioxido-1,2,6-thiadiazinan-2-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea

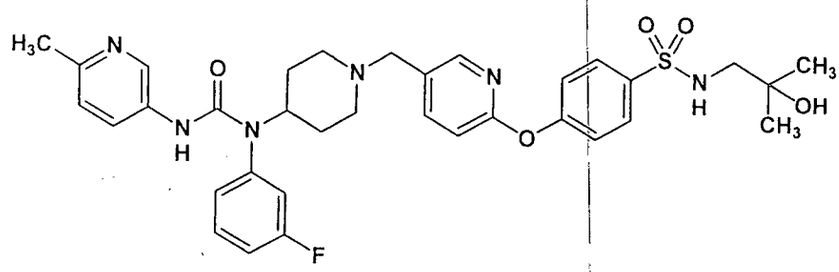


TLC : Rf 0.44 (dichloromethane : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Example 15(4) : N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[6-(2-methoxyethyl)-1,1-dioxido-1,2,6-thiadiazinan-2-yl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Example 15(5) : 2-hydroxy-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.59 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.23 - 1.42 (m, 2H), 1.68 - 1.80 (m, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.13 - 6.18 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 3H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 8H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

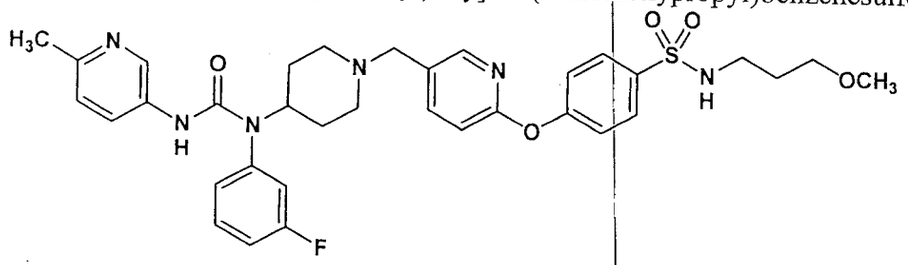
Example 15(6) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzenesulfonamide



TLC : Rf 0.20 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.25 (s, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 15(7) : N-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-2-phenylacetamide
TLC : Rf 0.30 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.20 - 1.41 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 4.41 - 4.53 (m, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 5.77 - 5.98 (m, 1 H), 6.41 (brs, 1 H), 6.76 - 7.44 (m, 13 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

Example 15(8) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide

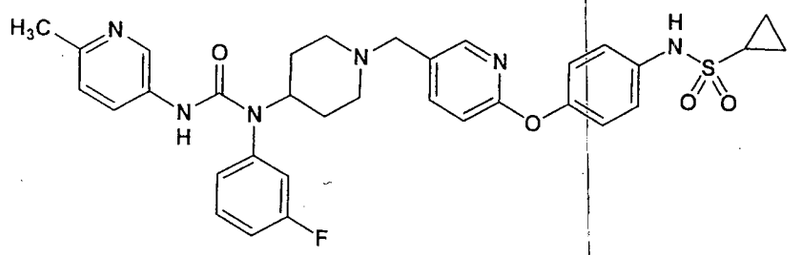


TLC : Rf 0.28 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 2.07 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.11 (q, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.44 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 15(9) : N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(2-hydroxyethyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.53 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.33 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (tt, 1 H)

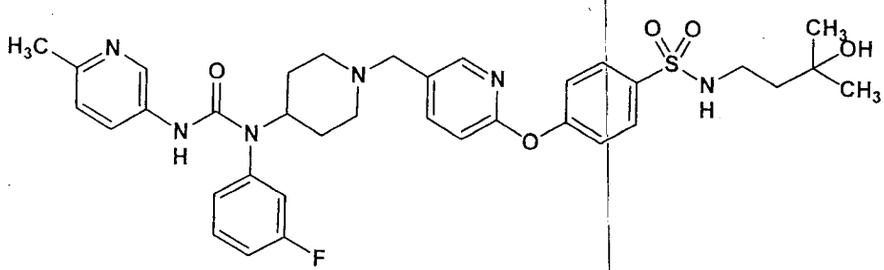
5.78 (s, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (d, 2 H) 7.50 (dt, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.93 (d, 2 H) 8.06 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H).

Example 15(10) : N-{4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}cyclopropanesulfonamide



TLC : Rf 0.62 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ0.93 - 1.02 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Example 15(11) : 4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)benzenesulfonamide



TLC : Rf 0.24 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ1.19 (s, 6 H), 1.32 - 1.52 (m, 2 H), 1.65 (t, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Examples 16(1) - 16(138) :

The procedure similar to that of Example 8 was carried out using the compound prepared in Example 7 or a corresponding amine compound; and a corresponding aldehyde compound in place of the compound prepared in Example 4 to obtain the following compound of the present invention.

209

Example 16(1) : N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(3-hydroxypropyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.50 (dt, J=6.5, 8.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(2) : N-(2-methoxyethyl)-4-[(5-{[4-((6-methyl-3-pyridinyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.43 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.26-1.44 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(3) : N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,N'-bis(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.20 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(4) : 4-[(5-{[4-((4-chlorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.35 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.9Hz, 1H).

Example 16(5) : N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-

pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,N'-bis(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.30 (dichloromethane : methanol = 85:15);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 7H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 4.51-4.63 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H).

Example 16(6) : 4-{[5-({4-[{[(5-chloro-2-pyridinyl)amino]carbonyl}(6-methyl-3-pyridinyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-2-pyridinyl]oxy}-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.09 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(7) : 5-({[(4-chlorophenyl)(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)amino]carbonyl}amino)-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.49 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H) ,7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Example 16(8) : 5-{[((4-chlorophenyl){1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}amino)carbonyl]amino}-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.45 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H),3.10-3.20 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H),7.67 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Example 16(9) : N'-(5-chloro-2-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(6-methyl-3-

pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.49 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.44 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.03 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(10) : 2-fluoro-5-({[(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)benzamide
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 4H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.63-6.73 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(11) : 2-fluoro-5-({[{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)benzamide
TLC : Rf 0.37 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 9.2Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(12) : N-(4-chlorophenyl)-N'-(5-chloro-2-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea
TLC : Rf 0.55 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H),7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H).

Example 16(13) : 4-[(5-{[4-((4-chlorophenyl){[(5-chloro-2-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-

1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.80 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H).

Example 16(14) : N-(2-methoxyethyl)-4-[(5-{[4-((5-methyl-2-pyridinyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.65-1.81 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(15) : N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(5-methyl-2-pyridinyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.53 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.59-1.82 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(16) : N'-(5-chloro-2-pyridinyl)-N-cyclopropyl-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea
TLC : Rf 0.18 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.89-1.11 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 0.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H).

Example 16(17) : 4-{[5-({4-[{[(5-chloro-2-pyridinyl)amino]carbonyl}(cyclopropyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-2-pyridinyl]oxy}-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide

TLC : Rf 0.37 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.88-1.12 (m, 4H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 4H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05-8.14 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H).

Example 16(18) : 1-cyclopropyl-1-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.20 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.89-1.07 (m, 4H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H).

Example 16(19) : 4-({5-[(4-{cyclopropyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.33 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.90-1.08 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.98-4.12 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(20) : 2-fluoro-5-{[(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(5-methyl-2-pyridinyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.61-1.77 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 4H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.43 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(21) : 2-fluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(5-methyl-2-pyridinyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.46 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.57-1.78 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),

2.82-2.94 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(22) : 5-[(cyclopropyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.38 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.87-1.08 (m, 4H), 1.39-1.80 (m, 5H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 5.73-5.85 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 8.10 (ddd, J=9.0, 4.6, 2.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(23) : 5-{[cyclopropyl(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.88-1.08 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.93-4.10 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.06-8.15 (m, 2H).

Example 16(24) : 4-({5-[(4-{cyclobutyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.47 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.60-1.89 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.15-2.47 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 3H), 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(25) : 1-cyclobutyl-1-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.34 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.57-1.87 (m, 7H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.16-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H),

7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(26) : 4-({5-[(4-{2-butyn-1-yl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.52 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.67-1.80 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 3H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(27) : 1-(2-butyn-1-yl)-1-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.43 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.46 (s, 1H), 1.56-1.82 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.37 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(28) : 2,4-difluoro-5-{[(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(3-methylbutyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.36 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.04 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H).

Example 16(29) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(3-methylbutyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.27 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 11H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.12 (d, J=2.1Hz, 1H).

Example 16(30) : 5-{[(cyclobutylmethyl)(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-

piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.27 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83-7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J=1.8Hz, 1H).

Example 16(31) : 5-{[(cyclopropylmethyl)(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.35 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.33-0.38 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.23 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87-7.94 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H).

Example 16(32) : 2,4-difluoro-5-{[(2-hydroxybutyl)(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.31 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H), 8.11-8.20 (m, 2H).

Example 16(33) : 5-{[3-butyn-1-yl(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.36 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H),2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H),3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H) ,7.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.11 (d, J=1.5Hz, 1H).

Example 16(34) : 1-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-1-isobutyl-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.45 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.00 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.61-1.86 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 4H), 3.06 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.08 (d,

J=8.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Example 16(35) : 5-{[2-butyn-1-yl(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.50 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.68-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H).

Example 16(36) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.41 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.39-1.51 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.68-7.81 (m, 4H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H).

Example 16(37) : 2-fluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(isobutyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.39 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.58-1.87 (m, 6H), 1.87-2.04 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 4H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.67-6.79 (m, 1H), 6.98 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.99 (ddd, J=9.0, 4.5, 3.0Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Example 16(38) : 1-(3-fluorophenyl)-1-{1-[(6-{4-[(4-methoxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.51 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(39) : 1-(3-fluorophenyl)-3-(6-methyl-3-pyridinyl)-1-(1-{[6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)urea
TLC : Rf 0.66 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 5H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(40) : 1-(3-fluorophenyl)-1-{1-[(6-{4-[(4-fluoro-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.69 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34-1.51 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 6H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.64-4.87 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.07 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Example 16(41) : 1-{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-1-(3-fluorophenyl)-3-(6-methyl-3-pyridinyl)urea
TLC : Rf 0.70 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.01-2.22 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(42) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.39 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 9H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(43) : 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.49 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.67 (dd, J=9.1, 8.3Hz, 1H).

Example 16(44) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylamino)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.57 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.81 (m, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.69 (d, J=5.3Hz, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 4.45 (q, J=5.3Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (t, J=8.5Hz, 1H).

Example 16(45) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.61 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.45-6.58 (m, 1H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.8Hz, 1H).

Example 16(46) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.78 (m, 11H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.5Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 0.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.63-8.71 (m, 1H).

Example 16(47) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-methoxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.56 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.55-1.81 (m, 8H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.25-3.34 (m,

4H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(48) : 2-(5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorophenyl)acetamide

TLC : Rf 0.54 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 8H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.08-4.23 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 6.44 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.5, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.09 (t, J=8.5Hz, 1H).

Example 16(49) : 5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.48 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 8H), 1.89-2.06 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 5.74 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.51 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.69 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(50) : 5-{[{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(pentyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.93 (t, J=6.5Hz, 3H), 1.27-1.44 (m, 4H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.00-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.5Hz, 1H).

Example 16(51) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.48 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.01-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.14-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92

(t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(52) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-fluoro-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.51 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 4.65-4.88 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(53) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.38 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.39 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.53 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(54) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(cyclopropylamino)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.44 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.34-0.53 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.34 (m, 2H), 1.40-1.76 (m, 6H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.90 (d, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.87 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H).

Example 16(55) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(cyclobutylamino)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.81 (m, 10H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.04 (brs, 1 H).

Example 16(56) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(cyclopentylamino)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-

pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.54 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.77 (m, 16H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.57-7.75 (m, 5H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.04 (brs, 1 H).

Example 16(57) : 5-{[butyl(1-{[6-(4-{[(4,4-difluorocyclohexyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.51 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.54-1.99 (m, 10H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3 H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.28 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.59-7.75 (m, 4H), 7.77 (brs, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.04 (brs, 1 H).

Example 16(58) : 5-{[(1-{[6-(4-acetylphenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.54 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.7Hz, 2H).

Example 16(59) : 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.30 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.37 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.64-8.71 (m, 1H).

Example 16(60) : 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.43 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.52-1.77 (m, 6H), 2.07-2.20 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.46-3.81 (m, 8H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.36-6.41 (m, 1H), 6.47-6.58 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.63-

8.71 (m, 1H).

Example 16(61) : 5-({butyl[1-({6-[4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.24 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.57-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.00-3.24 (m, 8H), 3.42 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H).

Example 16(62) : 5-({butyl[1-({6-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.48 (ethyl acetate : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.37 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.64-8.72 (m, 1H).

Example 16(63) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.44 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36-2.51 (m, 7H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.89 (m, 4H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(64) : 5-({butyl[1-({6-[4-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.53 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.55-1.90 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.11 (m, 1H),7.52 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.86 (m, 1H).

Example 16(65) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.80 (m, 6H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.71-5.80 (m, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=9.0Hz, 1H).

Example 16(66) : 5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.43 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.50 (m, 2H), 1.50-1.85 (m, 6H), 2.02-2.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.33 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.81 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.77-5.93 (m, 1H), 6.30-6.43 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(67) : N-{4-[(5-{[4-((6-methyl-3-pyridinyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}methanesulfonamide
TLC : Rf 0.28 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 1.04-1.24 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.65 (s, 1H).

Example 16(68) : N-{4-[(5-{[4-((5-methyl-2-pyridinyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}methanesulfonamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.62-1.79 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(69) : N-(4-{[5-({4-[{[(5-chloro-2-pyridinyl)amino]carbonyl}(cyclopropyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-2-pyridinyl]oxy}phenyl)methanesulfonamide

TLC : Rf 0.33 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.86-1.13 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.43-6.55 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H).

Example 16(70) : N-[4-({5-[(4-{cyclopropyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.22 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.90-1.07 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 4H), 2.44-2.58 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.96-4.13 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H).

Example 16(71) : 2-fluoro-5-{[(5-methyl-2-pyridinyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.40 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.57-1.75 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 6.70 (brd, J=11.5Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(72) : N-[4-({5-[(4-{cyclobutyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.31 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.58-1.87 (m, 5H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H).

Example 16(73) : N-[4-({5-[(4-{2-butyn-1-yl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.58-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H),

7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(74) : N-[4-({5-[(4-{(3-methyl-2-buten-1-yl)[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.59 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.60-1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H),1.73 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.1,Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(75) : N-[4-({5-[(4-{(cyclobutylmethyl)[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.60-1.90 (m, 8H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.0Hz, 1H).

Example 16(76) : N-[4-({5-[(4-{(3-methylbutyl)[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.54 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(77) : 2,4-difluoro-5-{[(3-methylbutyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.36 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H).

Example 16(78) : 5-{[(cyclobutylmethyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.24 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(79) : 5-{[(cyclopropylmethyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.36 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.34-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H),1.06 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.11(m, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(80) : 2,4-difluoro-5-{[(2-hydroxybutyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.27 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (m, 1H).

Example 16(81) : 5-[(3-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.36 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H).

Example 16(82) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.36(chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-

7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(83) : N-[4-({5-[(4-{(cyclopropylmethyl)[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.36(chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.7Hz, 1H).

Example 16(84) : N-[4-({5-[(4-{(2-hydroxybutyl)[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.36(chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.10-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

Example 16(85) : N-[4-({5-[(4-{3-butyn-1-yl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.38(chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.21 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H).

Example 16(86) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.67-1.78 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.63-6.85 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H).

279

Example 16(87) : 2,4-difluoro-5-{[(3-methyl-2-buten-1-yl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.29 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.61 (s, 6H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H),5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(88) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.40 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(89) : N-[4-({5-[(4-{isobutyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.48 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.89-2.15 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(90) : 2-fluoro-5-[(isobutyl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]benzamide
TLC : Rf 0.39 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.56-1.90 (m, 4H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.00 (ddd, J=9.0, 4.5, 3.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Example 16(91) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.79 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.66-1.95 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.93-3.03

(m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.00-4.17 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.6, 7.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(92) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.80 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.95 (m, 6H), 2.04-2.23 (m, 2H), 2.89-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 16(93) : 5-[(3-buten-1-yl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.79 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.66-1.94 (m, 4H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.98-5.20 (m, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.77-7.91 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 16(94) : 5-{[(cyclopentylmethyl){1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.63 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.21-1.37 (m, 2H), 1.49-2.00 (m, 8H), 2.07-2.32 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.77-3.96 (m, 1H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.27-7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H).

Example 16(95) : 2-{5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorophenyl}acetamide
TLC : Rf 0.56 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H).

Example 16(96) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2-fluorobenzamide
TLC : Rf 0.56 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25

01/26F

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

08-95668

2/2

(m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (m, 1H).

Example 16(97) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(5-cyano-2,4-difluorophenyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.26 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.36 (br. s, 1H), 6.54 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.7, 8.4Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 6.8Hz, 1H).

Example 16(98) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(3-methyl-5-isoxazolyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.36 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.50-1.79 (m, 6H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.98-4.16 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H).

Example 16(99) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzenesulfonamide
TLC : Rf 0.40 (ethyl acetate);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.49 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.38-9.95 (m, 1H).

Example 16(100) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(6-methyl-3-pyridinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.50-1.93 (m, 6H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.87-4.15 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 16(101) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(ethylsulfonyl)amino]phenoxy}-2-methyl-3-

pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.41 (dichloromethane : ethyl acetate : methanol = 5:5:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 5H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.25 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.46-6.62 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(102) : 5-{[(cyclobutylmethyl){1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.31 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.60-1.95 (m, 8H), 2.00-2.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (t, J=8.1Hz, 1H).

Example 16(103) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.39 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.63-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.21-4.36 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.45-6.61 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 16(104) : 5-{[(cyclopropylmethyl){1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.42 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (t, J=8.1Hz, 1H).

Example 16(105) : N-{4-[(5-{[4-(butyl{[2,4-difluoro-5-(1,3-oxazol-2-yl)phenyl]carbamoyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-6-methyl-2-pyridinyl)oxy]phenyl}methanesulfonamide
TLC : Rf 0.70 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.94 (m, 6H), 2.10-2.26

(m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.12 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.21 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (t, J=8.1Hz, 1H).

Example 16(106) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.51 (ethyl acetate : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO) : δ 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, J=7.3Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.92 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 3H), 3.19 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.64-3.79 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.26-9.38 (m, 1H).

Example 16(107) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(pentyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.28 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.92 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.44 (m, 4H), 1.50-1.97 (m, 6H), 2.04-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.91-4.20 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.01-7.18 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 16(108) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.66 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.89 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.86-3.04 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.98-4.13 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 16(109) : 2,4-difluoro-5-{[(3-methylbutyl){1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.70 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.67-1.93 (m, 4H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 16(110) : 2,4-difluoro-5-{[(3-methyl-2-buten-1-yl){1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.68 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.64-1.87 (m, 4H), 1.75 (d, J=2.6Hz, 6H), 2.16 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.02-4.22 (m, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (t, J=8.4Hz, 1H).

Example 16(111) : 5-[(3-buten-1-yl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.68 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.67-1.94 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.96-5.20 (m, 2H), 5.73-5.94 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 16(112) : 5-[(3-butyn-1-yl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.66 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.69-1.95 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.7Hz, 1H), 2.43-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.86-4.05 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 16(113) : 5-{[(cyclopentylmethyl){1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.60 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.21-1.36 (m, 2H), 1.60-1.97 (m, 10H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82-4.07 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H).

Example 16(114) : 5-[(butyl{1-[(5-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 6H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.88-3.03 (m, 5H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.07-4.23 (m, 1H),

6.04 (br. s, 1H), 6.41 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.05-7.31 (m, 5H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.64 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(115) : 5-[(butyl{1-[(4-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.40 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H),1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H),2.05-2.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H),2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H),3.20-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 2H),4.00 (m, 1H), 6.78 (s, 1H),7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.14 (m, 1H),7.29 (d, J=9.0Hz, 2H),7.64 (d, J=8.7Hz, 1H),7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H).

Example 16(116) : 5-[(butyl{1-[(2-ethyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.47 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.31-1.46 (m, 2H), 1.49-1.78 (m, 6H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.51Hz, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(117) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-ethyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.48 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.21-4.37 (m, 1H), 5.78-5.94 (m, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 6.93 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.60 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(118) : 5-{[(cyclopropylmethyl){1-[(2-ethyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.39 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.27-0.42 (m, 2H), 0.67-0.82 (m, 2H), 0.83-1.01 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.78 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.71 (t, J=8.8Hz, 1H).

Example 16(119) : 5-{[(cyclobutylmethyl){1-[(2-ethyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.43 (chloroform : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.56-1.99 (m, 6H), 2.01-2.23 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.99-4.16 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 1H), 6.34-6.42 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(120) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-2-propyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.46 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.80-1.07 (m, 6H), 1.19-1.49 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 8H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.27 (m, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 1H), 6.47-6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.61-6.83 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(121) : 5-[(butyl{1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.52 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.49-1.91 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.11-3.45 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.88-4.07 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H).

Example 16(122) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.46 (chloroform : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.98-2.23 (m, 2H), 2.74-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.83-3.97 (m, 2H), 4.14-4.41 (m, 1H), 5.75-5.92 (m, 1H), 6.38-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.62-6.79 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.02-7.35 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 16(123) : 5-{[(cyclopropylmethyl){1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.42 (chloroform : methanol = 9:1);

287

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.25-0.45 (m, 2H), 0.59-0.80 (m, 2H), 0.81-1.01 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.88 (m, 4H), 1.90-2.25 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.21-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.03-4.40 (m, 1H), 5.83-5.98 (m, 1H), 6.37-6.68 (m, 1H), 6.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.74-7.07 (m, 2H), 7.09-7.39 (m, 4H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.70 (t, J=8.8Hz, 1H).

Example 16(124) : 5-{[(cyclobutylmethyl){1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.44 (chloroform : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.42-2.33 (m, 12H), 2.35-2.60 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.26 (m, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 6.28-6.44 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.37 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.0Hz, 1H).

Example 16(125) : 5-[(butyl{1-[(2-chloro-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.71 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.91 (m, 8H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.05-4.28 (m, 1H), 5.98-6.14 (m, 1H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.24Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(126) : 5-[(butyl{1-[(2-methoxy-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.77 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.49 (m, 2H), 1.53-2.26 (m, 8H), 2.91-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.90-6.03 (m, 1H), 6.35 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 16(127) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-methoxy-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.47 (chloroform : methanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.45-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 1.98-2.27 (m, 2H), 2.79-3.07 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.16-4.37 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 6.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.60 (t, J=9.0Hz, 1H).

Example 16(128) : 5-{[(cyclobutylmethyl){1-[(2-methoxy-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.47 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.42-1.99 (m, 8H), 1.96-2.33 (m, 4H), 2.33-2.65 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94-4.20 (m, 1H), 5.79-5.90 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.90 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(129) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-methoxy-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.45 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.52-1.94 (m, 6H), 2.00-2.31 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(130) : 5-[(3-buten-1-yl{1-[(2-methoxy-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.57 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.48-1.89 (m, 4H), 1.98-2.24 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.37 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.19 (m, 1H), 5.03-5.30 (m, 2H), 5.66-5.99 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.40-6.64 (m, 2H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.63 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(131) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-2-phenyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 5.74-5.85 (m, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 6.43-6.57 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(132) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{2-methyl-4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H),1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H),2.10-2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H),2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H),2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H),3.47 (s,

2H), 4.05 (m, 1H),6.51 (d, J=8.7Hz, 1H),6.97 (d, J=8.4Hz, 1H),7.08-7.19 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H),7.85 (m, 1H).

Example 16(133) : 5-({butyl[1-(2-methyl-4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}benzyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.47 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.08-4.22 (m, 1H), 5.89 (brs, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.5Hz, 1H), 6.69-6.86 (br, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 2.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19-7.25 (m, 3H), 8.69 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Example 16(134) : 5-[(butyl{1-[4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-2-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.26 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.52-1.86 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.59 (m, 1H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.65-8.72 (m, 1H).

Example 16(135) : 5-[(butyl{2-methyl-1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.58 (chloroform : methanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.50-1.84 (m, 6H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.99-4.25 (m, 3H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 16(136) : 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(1,3-oxazol-2-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.54 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.55-1.79 (m, 6H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 16(137) : 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(1,3-thiazol-2-yl)phenoxy]-3-

290

pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.54 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.09-4.28 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 16(138) : 5-{[(1-{[6-(4-nitrophenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.65 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ0.99 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.31 - 1.48 (m, 2 H), 1.57 - 1.80 (m, 6 H), 2.09 - 2.23 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.86 - 3.00 (m, 2 H), 3.13 - 3.26 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 4.11 - 4.29 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 6.38 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 6.45 - 6.61 (m, 1 H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.93 (t, J=10.5 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=9.3 Hz, 2 H), 8.68 (t, J=8.7 Hz, 1 H).

Example 17 : 5-{[(1-{[6-(4-aminophenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
The procedure similar to that of Example 11 was carried out using the compound prepared in Example 16(138) in place of the compound prepared in Example 8(11) to obtain the following compound of the present invention.
TLC : Rf 0.48 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.26-1.91 (m, 8H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.12-3.36 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H).

Example 18 : 5-{[(1-{[6-(4-acetamidophenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
To a solution of the compound prepared in Example 17 (89mg) in dimethylacetamide (3mL) was added pyridine (50μL) and acetyl chloride (22μL). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. To reaction mixture was added water, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : methanol = 50 : 1→20 : 1) to give the compound of the present invention (91 mg) having the following physical data.
TLC : Rf 0.45 (chloroform : methanol : aqueous ammonia = 9:1:0.1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.92 (m, 6H), 2.12 (s,

3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.16-3.33 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-4.11 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H).

Examples 19(1) - 19(2) :

The procedure similar to that of Example 12 was carried out using the compound prepared in Example 17 in place of the compound prepared in Example 11, and N,N-dimethylsulfamoyl chloride or a corresponding sulfamoyl chloride compound to obtain the following compound of the present invention.

Example 19(1) : 5-{[butyl(1-{[6-(4-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}phenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.53 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.82 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 8H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.77 (m, 3H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 19(2) : 5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[(methylamino)sulfonyl]amino}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.30 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.53-1.79 (m, 6H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.77 (d, J=5.4Hz, 3H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 4.53 (q, J=5.4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.67 (m, 3H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Examples 20(1) - 20(32) :

The procedure similar to that of Example 8 was carried out using the compound prepared in Example 7 or a corresponding amine compound, and a corresponding aldehyde compound in place of the compound prepared in Example 4 to obtain the following compound of the present invention.

Example 20(1) : N-(1-{[6-(4-{[(2-methoxyethyl)amino]sulfonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.47 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38-3.45 (m, 4H), 4.59-4.71 (m, 1H), 4.81 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.34-7.40 (m,

3H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(2) : N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.30 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.48 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 6H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 4H), 7.16-7.27 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(3) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.38 (ethyl acetate : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 20(4) : 2-cyclohexyl-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.27 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.63-0.80 (m, 2H), 0.99-1.44 (m, 5H), 1.53-1.68 (m, 5H), 1.70-1.88 (m, 5H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(5) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetamide
TLC : Rf 0.48 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.03-1.18 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.83 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31-3.42 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(6) : 1-acetyl-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-4-piperidinecarboxamide
TLC : Rf 0.44 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.25-1.42 (m, 2H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.01-2.30 (m, 7H), 2.69-2.88 (m,

297

3H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.44-4.67 (m, 2H), 6.53 (br. s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(7) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-carboxamide
TLC : Rf 0.57 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 3H), 4.01 (dd, J=5.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.30 (m, 10H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(8) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-1-indanecarboxamide
TLC : Rf 0.36 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.31-1.58 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.73 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 10H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 20(9) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenecarboxamide
TLC : Rf 0.31 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.35-1.55 (m, 3H), 1.74-2.02 (m, 5H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96-7.16 (m, 7H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 20(10) : 2-(4-methoxyphenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.53 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.26-1.42 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(11) : 2-(4-cyanophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.61 (dichloromethane : methanol = 19:1);

294

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(12) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,1-diphenylcyclopropanecarboxamide
TLC : Rf 0.30 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.82-0.92 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.47-4.66 (m, 1H), 6.39-6.70 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94-7.17 (m, 8H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(13) : 2-(3-methoxyphenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.42 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.72 (ddd, J=8.2, 2.4, 1.1Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(14) : 2-(2-methoxyphenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.47 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.30-1.44 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.59-4.74 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.02-7.27 (m, 8H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(15) : N-(5-methyl-2-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-2-phenylacetamide
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.32-1.47 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.51-4.65 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00-7.26 (m, 9H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H).

Example 20(16) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-

piperidinyl}-N,2-diphenylpropanamide
TLC : Rf 0.50 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.19-1.40 (m, 5H), 1.60-1.81 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.07-7.27 (m, 9H), 7.30-7.47 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(17) : 2-methoxy-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.51 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.19-1.43 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 11H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(18) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-2-(2-thienyl)acetamide
TLC : Rf 0.51 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.29-1.44 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 5H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 20(19) : 2-(3-methyl-5-isoxazolyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.54 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.31-1.47 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.0Hz, 1H).

Example 20(20) : 2-(3-cyanophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.66 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(21) : 2-(3-acetylphenyl)-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.50 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21-7.43 (m, 7H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(22) : 2-[3-(1-hydroxyethyl)phenyl]-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.48 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.27-1.47 (m, 5H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.81 (q, J=6.2Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(23) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-2-carboxamide
TLC : Rf 0.49 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 3H), 4.58-4.71 (m, 1H), 4.83 (dd, J=9.9, 7.9Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.72-6.86 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 5H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(24) : 2-fluoro-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,2-diphenylacetamide
TLC : Rf 0.44 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.22-1.42 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 5.45 (d, J=48.5Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 13H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(25) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-2-phenoxy-N-phenylacetamide
TLC : Rf 0.47 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.74-6.94 (m, 4H), 7.07-7.27 (m, 8H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H).

297

Example 20(26) : (3S)-3-hydroxy-N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,3-diphenylpropanamide
TLC : Rf 0.35 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.24-1.43 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.56-4.69 (m, 1H), 4.78 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.16-7.43 (m, 10H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(27) : N-{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N,1-diphenylmethanesulfonamide
TLC : Rf 0.53 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.26-1.40 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.61-3.80 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(28) : N-[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(phenyl)methyl]benzamide
TLC : Rf 0.53 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.32-1.54 (m, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.78-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 5.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.22-7.53 (m, 10H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

Example 20(29) : N-[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(phenyl)methyl]cyclohexanecarboxamide
TLC : Rf 0.45 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15-1.96 (m, 17H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 4.82 (t, J=8.3Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.5Hz, 1H).

Example 20(30) : 1-acetyl-N-[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(phenyl)methyl]-4-piperidinecarboxamide
TLC : Rf 0.39 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.22-1.96 (m, 11H), 2.08 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 2H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.78-3.89 (m, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 4.82 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.3Hz, 1H).

Example 20(31) : N-[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(phenyl)methyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamide
TLC : Rf 0.40 (dichloromethane : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.19-1.46 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 8H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.83 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2Hz, 1H).

Example 20(32) : N-[{1-[(6-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(phenyl)methyl]benzenesulfonamide
TLC : Rf 0.27 (dichloromethane : methanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.13-1.37 (m, 3H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.74-1.97 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.06-7.15 (m, 5H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.65 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.3Hz, 1H).

Examples 21(1) - 21(31) :

The procedure similar to that of Example 8 was carried out using the compound prepared in Example 7 or a corresponding amine compound, and a corresponding aldehyde compound in place of the compound prepared in Example 4 to obtain the following compound of the present invention.

Example 21(1) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.12 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.90 (m, 10H), 2.09-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.60-3.82 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 21(2) : 5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.30 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.49 (m, 4H), 1.52-1.97 (m, 6H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.54-3.88 (m, 8H), 3.95-4.13 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

299

Example 21(3) : 5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.27 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.44-1.95 (m, 10H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(4) : 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.38 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.94 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.53-3.78 (m, 8H), 3.95-4.14 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Example 21(5) : 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(2-butyn-1-yl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.40 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.06 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.53-3.76 (m, 8H), 4.06 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.09-4.19 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H).

Example 21(6) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide

TLC : Rf 0.23 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.95 (m, 6H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(7) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-methyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide

TLC : Rf 0.23 (chloroform : methanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.67-1.95 (m, 2H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.48 (d, J=8.6Hz,

2H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.96 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(8) : 5-[(butyl{1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.56 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.46-1.86 (m, 6H), 1.93-2.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.94-4.41 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.60-5.89 (m, 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.41-6.56 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 21(9) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.56 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.45-1.80 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 3H), 1.99-2.26 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.19-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.17-4.44 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.64-5.83 (m, 1H), 6.34-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.03-7.32 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H).

Example 21(10) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-isopropyl-6-{4-[(methylsulfonyl)methyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.54 (chloroform : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.55-1.83 (m, 6H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 21(11) : 2,4-difluoro-5-{[(1-{[2-methyl-6-(4-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.13 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.73 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.89-4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(12) : 5-{[2-butyn-1-yl(1-{[2-methyl-6-(4-

{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.17 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.2Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 7.9Hz, 1H).

Example 21(13) : 5-{[butyl(1-{[2-isopropyl-6-(4-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.26 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.49-1.90 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.91-4.12 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(14) : 2,4-difluoro-5-{[(1-{[2-isopropyl-6-(4-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.23 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.54-1.93 (m, 6H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(15) : 5-{[2-butyn-1-yl(1-{[2-isopropyl-6-(4-{[(methylsulfonyl)amino]methyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.27 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 2H), 4.05 (d, J=2.3Hz, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04-7.22 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (t, J=8.4Hz, 1H).

Example 21(16) : 5-({butyl[1-({2-isopropyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.53 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m,

2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H).

Example 21(17) : 2,4-difluoro-5-({[1-({2-isopropyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl](propyl)carbamoyl}amino)benzamide
TLC : Rf 0.50 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H).

Example 21(18) : 5-({2-butyn-1-yl[1-({2-isopropyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.58 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 1.14 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.92 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.14 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H).

Example 21(19) : 2,4-difluoro-5-({[1-({2-methyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl](propyl)carbamoyl}amino)benzamide
TLC : Rf 0.20 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.63-1.81 (m, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06-4.27 (m, 1H), 5.68-5.82 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 2H), 8.60-8.70 (m, 1H).

Example 21(20) : 5-({2-butyn-1-yl[1-({2-methyl-6-[4-(methylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.30 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.63-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.21-4.39 (m, 1H), 5.67-5.80 (m, 1H), 6.46-6.60 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.58 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H).

Example 21(21) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-

methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.34 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.66-1.81 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, J=7.3Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.22-4.38 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.59 (dd, J=8.6Hz, 1H).

Example 21(22) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.30 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.62-1.81 (m, 6H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.47 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.09-4.27 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.47-6.62 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.65 (t, J=8.8Hz, 1H).

Example 21(23) : 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-isopropyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}benzamide
TLC : Rf 0.24 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 5.65-5.79 (m, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.60-8.69 (m, 1H).

Example 21(24) : 5-[(butyl{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-isopropyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.29 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 5.64-5.82 (m, 1H), 6.32-6.41 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H) 8.61-8.70 (m, 1H).

Example 21(25) : 5-[(2-butyn-1-yl{1-[(6-{4-[(3-hydroxy-1-azetidinyl)sulfonyl]phenoxy}-2-isopropyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.32 (ethyl acetate : methanol = 20:1);

304

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 1.14 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.19-4.37 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 1H), 5.66-5.85 (m, 1H), 6.46-6.61 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.4, 10.4Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H) 8.56 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H).

Example 21(26) : 5-[(butyl{1-[(6-{2-chloro-4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.44 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.81 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.40 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.41 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 21(27) : N-(4-{[5-({4-[butyl(cyclohexylcarbamoyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-6-methyl-2-pyridinyl]oxy}phenyl)methanesulfonamide
TLC : Rf 0.42 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.08-1.42 (m, 8H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.56-1.94 (m, 8H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.88-4.04 (m, 1H), 5.63 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Example 21(28) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(cis-4-hydroxycyclohexyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.23 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.80 (m, 16H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 5.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H).

Example 21(29) : N-[4-({5-[(4-{butyl[(4,4-difluorocyclohexyl)carbamoyl]amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.33 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-2.24 (m, 18H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 1H), 5.86 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Example 21(30) : N-(4-{[5-({4-[butyl(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbamoyl)amino]-1-piperidinyl}methyl)-6-methyl-2-pyridinyl]oxy}phenyl)methanesulfonamide
TLC : Rf 0.26 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.38-1.86 (m, 10H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 3H), 5.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H).

Example 21(31) : N-[4-({5-[(4-{[(1-acetyl-4-piperidinyl)carbamoyl](butyl)amino}-1-piperidinyl)methyl]-6-methyl-2-pyridinyl}oxy)phenyl]methanesulfonamide
TLC : Rf 0.17 (chloroform : methanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD) : δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15-1.99 (m, 12H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.73-4.07 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.88 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Examples 22(1) - 22(2) :

The procedure similar to that of Example 12 was carried out using the compound prepared in Example 17 in place of the compound prepared in Example 11, and a corresponding sulfamoyl chloride compound in place of N,N-dimethylsulfamoyl chloride to obtain the following compound of the present invention.

Example 22(1) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(1-ptrrolidinylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.52 (ethyl acetate : methanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.47-1.79 (m, 8H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.27 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Example 22(2) : 5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(1-piperidinylsulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide
TLC : Rf 0.35 (ethyl acetate : methanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.81 (m, 14H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.11-3.30 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.73-5.87 (m, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 6.43-6.61 (m, 3H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.72 (m, 1H).

306

Biological Example

It was proved by the following procedure that the compound represented by formula (I) of the present invention strongly binds a chemokine receptor (especially CCR5). This procedure was conducted by MDS Corporation in Taiwan.

Biological Example 1: CCR5 binding test

A membrane fraction of the human CCR5 stably over-expressing CHO-K1 cell was suspended in assay buffer (50 mM HEPES/0.5%BSA/1 mM calcium chloride/5 mM magnesium chloride, pH 7.4) and dispensed in a 48 well polypropylene plate with U-shaped bottom in the amount corresponding to 1 μg of protein/well. Then, an unlabelled ligand was added so as to obtain a concentration of 0.1 μM in a non-specific binding group, while a compound was added so as to obtain a final concentration of 0.003 to 0.3 μM in a compound group. Subsequently, [^{125}I]MIP-1β was added so as to obtain a final concentration of 0.1 nM and a mixture thereof was incubated at 25°C for 120 minutes. The membrane fraction was trapped with a filter, washed, and then radioactivity of [^{125}I]MIP-1β was measured by a γ counter.

Inhibition ratio (%) of the test compound was calculated by the following calculation formula.

Inhibition ratio = [(Ec – Ea)/Ec] × 100

Ec: Radioactivity of when DMSO control solution is added – radioactivity of non-specific binding group

Ea: Radioactivity of when test compound is added – radioactivity of non-specific binding group

As a result, it was found that the compound of the present invention shows IC_{50} value of 10 μM or less. For example, both IC_{50} value of the compound prepared in Example 15(1) and that of the compounds prepared in Example 16(61) and Example 16(62) were 0.1 μM or less.

Biological Example 2: Evaluation experiment of an inhibitory activity against drug-metabolizing enzymes of the compound of the present invention

(i) Inhibitory activity against human CYP2C9

Inhibitory activity against human CYP2C9 of the compound of the present invention can be evaluated by a method of Sato et al. (Yakubutsudotai (Xenobio. Metabol. and Dispos.), 16(2), 115-126 (2001)), which is improved in assaying accuracy and/or assaying sensitivity.

(ii) Inhibitory activity against human CYP3A4

Inhibitory activity against human CYP3A4 of the compound of the present invention can be evaluated by an improved method described in Drug Metabolism and Disposition, Vol.28(12), 1440-1448 (2000).

307

For example, a reaction solution consisted of potassium phosphate buffer (pH 7.4) (final concentration: 200 mM), magnesium chloride hexahydrate (final concentration: 5 mM), substrate (7-benzyloxyquinoline (7-BQ), final concentration: 40 μM), and expression system microsome (Daiichikagakuyakuhin, final concentration: 0.25 mg/mL) was prepared. 100 μL of the reaction solution is dispensed in 96 well plate, and added by 50 μL of an aqueous solution containing test a compound and 0.8% acetonitrile, to carry out 10 minutes of preincubation at 37°C. 50 μL of a reduced nicotinamide adenine dinucleotide phospate (NADPH, 4 mM) is added to initiate a reaction. The fluorescence intensity of each well was measured at the time when NADPH was added and after incubated for 30 minutes. Excitation wavelength at 409 nm and emission wavelength at 530 nm of quinolinol, which is metabolite of substrate, was measured. Inhibition ratio (%) of the test compound was calculated by the following calculation formula to obtain IC_{50} value.

Inhibition ratio (%) = [1-{(measured value when a test compound is added) - (blank value)/(control value-blank value)}]×100

As a result, it was found that the compounds of the present invention scarcely exert the CYP3A4 inhibitory effect. For example, IC_{50} values of the compounds prepared in Example 16(60), Example 16(61) and Example 16(63) were 30 μM or more.

Formulation Example

Formulation Example 1

N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea (10 g), calcium carboxymethyl cellulose (disintegrant, 2.0 g), magnesium stearate (lubricant, 1.0 g), microcrystalline cellulose (87 g) were admixed in a conventional manner, punched them out to give 1,000 tablets each containing 10 mg of active ingredient.

Formulation Example 2

N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea (10 g), mannitol (200 g) and distilled water (5 L) were admixed in a conventional manner. Then the solution was filtered through a dustproofing filter, and then 5 ml aliquots were charged into ampoules, which were autoclaved to give 1,000 ampoules each containing 10 mg of active ingredient.

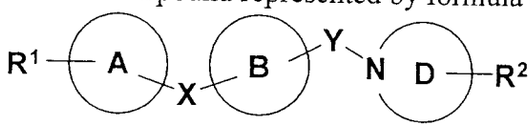
INDUSTRIAL APPLICABILITY

The compounds of the present invention represented by formula (I) specifically bind chemokine receptor, especially CCR5, and have an antagonistic activity against it, so they are useful for preventing and/or treating CCR5-related diseases, for example, various inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, inflammatory bowel disease such as ulcerative colitis, etc.);

immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation (rejection of graft of solid organ, rejection of graft of pancreatic islet cells in therapy for diabetes, graft-versus-host disease), etc.); immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.; infectious diseases (infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with RSV, etc.); allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchoplumonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.); cardiovascular diseases (arteriosclerosis, ischemic reperfusion injury, etc.); acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis and so on.

CLAIMS

1. A compound represented by formula (I):



(I)

wherein R^1 represents (1) $-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$, (2) $-SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3) $-COOR^{1E}$, (4) $-OR^{1F}$, (5) $-S(O)_mR^{1G}$, (6) $-CONR^{1H}R^{1J}$, (7) $-NR^{1K}COR^{1L}$, (8) a cyano group, (9) a nitro group, (10) $-NR^{1M}R^{1N}$, (11) $-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) $-N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) $-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) $-N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) $-COR^{1GG}$, (16) $-C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) $-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$, (18) $-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) $-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, or (20) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s);

wherein m is 0, 1 or 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} and R^{1CCC} each independently represents a hydrogen atom, a hydrocarbon group which may have a substituent(s), or a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), as long as R^{1C} and R^{1D}, R^{1H} and R^{1J}, R^{1M} and R^{1N}, R^{1Q} and R^{1R}, R^{1BB} and R^{1CC}, R^{1EE} and R^{1FF}, or R^{1SS} and R^{1TT} may form a nitrogen-containing heterocyclic group which may have a substituent(s) together with a nitrogen atom to which they bind, and R^{1HH} and R^{1JJ}, R^{1LL} and R^{1MM}, R^{1QQ} and R^{1RR}, or R^{1AAA} and R^{1BBB} may form a carbocyclic group which may have a substituent(s) together with a carbon atom to which they bind;

X and Y each independently represents a bond or a spacer containing 1 or 3 atoms as a main chain;

ring A and ring B may be the same or different and represent a 3- to 15-membered carbocyclic or a heterocyclic group which may have further substituent(s);

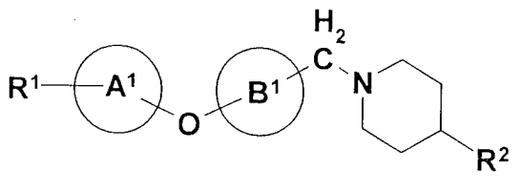
ring D represents a 3- to 15-membered nitrogen-containing heterocyclic group which may have further substituent(s); and

R^2 represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), (3) a cyano group, (4) a hydroxyl group which may be protected, (5) an amino group which may have a substituent(s), (6) an oxo group, (7) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), or (8) $=N-OR^6$;

wherein R^6 represents a hydrogen atom or a C1-4 alkyl group;

as long as R^1 and a substituent of ring A may form a ring which may have a substituent(s), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

2. The compound according to claim 1, which is represented by formula (Ia):



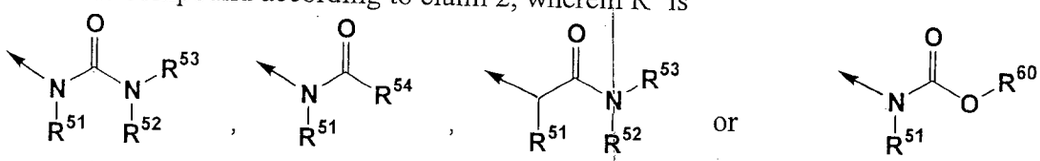
(Ia)

wherein ring A^1 and ring B^1 may be the same or different and represent a benzene or pyridine ring which may have further substituent(s); and other symbols have the same meaning as described in claim 1, as long as R^2 does not represent an oxo group, or =N-OR^6,

wherein R^6 represents a hydrogen atom or C1-4 alkyl group,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

3. The compound according to claim 2, wherein R^2 is



wherein the arrow represents a binding position to piperidine ring; R^{51}, R^{52}, R^{53} and R^{54} each independently represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), (3) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s), (4) a C1-4 alkoxy group which may have a substituent(s), (5) a phenoxy group which may have a substituent(s), or (6) a benzyloxy group which may have a substituent(s); and R^{60} represents (1) a hydrogen atom, (2) a hydrocarbon group which may have a substituent(s), or (3) a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s),

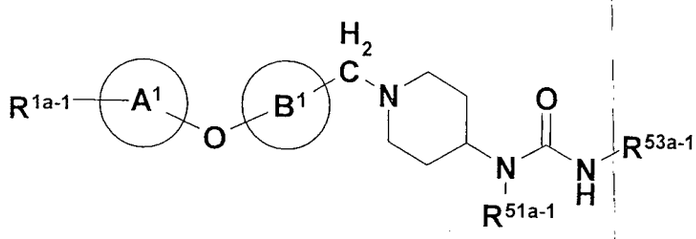
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

4. The compound according to claim 3, wherein R^{51}, R^{53}, R^{54} and R^{60} each independently represents (1) a benzene ring which may have a substituent(s), (2) a pyridine ring which may have a substituent(s), or (3) a benzyl group which may have a substituent(s); and R^{52} is a hydrogen atom, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

5. The compound according to claim 4, wherein the substituent is a halogen atom or a C1-4 alkyl group which may have a substituent(s), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

6. The compound according to claim 4, wherein the substituent is a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, or a trifluoromethyl group, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

7. The compound according to claim 3, which is represented by formula (Ia-1):



(Ia-1)

wherein R^{1a-1} represents -$CONR^{1H}R^{1J}$ or -COR^{1GG}, wherein all symbols have the same meanings as described in claim 1; R^{51a-1} represents a hydrocarbon group which may have a substituent(s); R^{53a-1} represents (1) a benzene ring which may have a substituent(s) or (2) a pyridine ring which may have a substituent(s); and other symbols have the same meanings as described in claim 2,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

8. The compound according to claim 7, wherein R^{1GG} is a 3- to 15-membered heterocyclic group which may have a substituent(s),
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

9. The compound according to claim 8, wherein R^{1GG} is a 3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group which may have a substituent(s),
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

10. The compound according to claim 9, wherein the 3- to 8-membered nitrogen-containing saturated heterocyclic group is a piperidine, piperazine or morpholine ring,
a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

11. The compound according to claim 1, which is
N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,
4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-methoxyethyl)benzenesulfonamide,
N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-[1-({6-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]urea,
N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}urea,
N-(3-fluorophenyl)-N-{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,
N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonyl)amino]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}-N-(3-fluorophenyl)-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,
4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxyethyl)benzenesulfonamide,

N-(3-fluorophenyl)-N-[1-({6-[4-(6-methyl-1,1-dioxide-1,2,6-thiadiazinan-2-yl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]-N'-(6-methyl-3-pyridinyl)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)benzenesulfonamide,

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-methoxypropyl)benzenesulfonamide,

N-{4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]phenyl}cyclopropanesulfonamide, or

4-[(5-{[4-((3-fluorophenyl){[(6-methyl-3-pyridinyl)amino]carbonyl}amino)-1-piperidinyl]methyl}-2-pyridinyl)oxy]-N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)benzenesulfonamide,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

12. The compound according to claim 7, which is

5-{[(1-{[6-(4-acetylphenoxy)-2-methyl-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(methylcarbamoyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(butyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({6-[4-(dimethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({6-[4-(ethylcarbamoyl)phenoxy]-2-methyl-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-[(butyl{1-[(2-methyl-6-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide,

5-[(butyl{1-[(6-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}carbamoyl)amino]-2,4-difluorobenzamide,

5-({butyl[1-({2-methyl-6-[4-(4-morpholinylcarbonyl)phenoxy]-3-pyridinyl}methyl)-4-piperidinyl]carbamoyl}amino)-2,4-difluorobenzamide,

5-{[butyl(1-{[2-methyl-6-(4-{[4-(trifluoromethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}phenoxy)-3-pyridinyl]methyl}-4-piperidinyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(propyl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide, or

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetyl-1-piperazinyl)carbonyl]phenoxy}-2-methyl-3-pyridinyl)methyl]-4-piperidinyl}(2-butyn-1-yl)carbamoyl]amino}-2,4-difluorobenzamide,

a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

13. A pharmaceutical composition comprising the compound represented by formula (I) according to claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or prodrugs thereof.

14. The pharmaceutical composition according to claim 13, which is a chemokine receptor antagonist.

15. The pharmaceutical composition according to claim 14, which is a CCR5 antagonist.

16. The pharmaceutical composition according to claim 15, which is an agent for prevention and/or treatment of CCR5-related diseases.

17. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the CCR5-related diseases are infectious diseases, immunological diseases, inflammatory diseases and/or cardiovascular diseases.

18. The pharmaceutical composition according to claim 16, wherein the CCR5-related diseases are infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, infection with Respiratory Syncytial Virus, rejection in organ transplantation, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, and/or asthma.

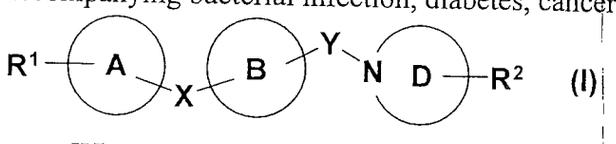
19. A medicament comprising a combination of the compound represented by formula (I) according to claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof, and one or more agent(s) selected from a reverse transcriptase inhibitor, a protease inhibitor, an integrase inhibitor, a CCR2 antagonist, a CCR3 antagonist, a CCR4 antagonist, a CCR5 antagonist, a CXCR3 antagonist, a CXCR4 antagonist, a fusion inhibitor, an antibody against a surface antigen of HIV, and a vaccine of HIV, an immunosuppressant agent, a nonsteroidal antiinflammatory drug, a disease modifying anti-rheumatic drug, steroids, antiinflammatory enzyme preparations, chondroprotective agents, a T-cell inhibitor, a TNFα inhibitor, a prostaglandin synthase inhibitor, an IL-1 inhibitor, an IL-6 inhibitor, an interferon gamma agonist, prostaglandins, a phosphodiesterase inhibitor, and a metalloproteinase inhibitor.

20. A method for preventing or treating a CCR5-related disease in a mammal, which comprises administering to a mammal an effective amount of the compound represented by formula (I) according to claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof.

21. Use of the compound represented by formula (I) according to claim 1, a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof for the manufacture of an agent for prevention and/or treatment of a CCR5-related disease.

ABSTRACT

The compound represented by formula (I), a salt thereof, an N-oxide thereof, a solvate thereof, or a prodrug thereof specifically binds CCR5, so it is useful for preventing and/or treating CCR5-related diseases, for example, various inflammatory diseases (asthma, nephritis, nephropathy, hepatitis, arthritis, rheumatoid arthritis, rhinitis, conjunctivitis, ulcerative colitis, etc.), immunological diseases (autoimmune diseases, rejection in organ transplantation, immunosuppression, psoriasis, multiple sclerosis, etc.), infectious diseases (infection with human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, etc.), allergic diseases (atopic dermatitis, urticaria, allergic bronchoplumonary aspergillosis, allergic eosinophilic gastroenteritis, etc.), ischemic reperfusion injury, acute respiratory distress syndrome, shock accompanying bacterial infection, diabetes, cancer metastasis and so on.



(I)

Wherein all symbols in formula are as defined in the specification

715

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/080966 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), Full text & AU 2004220225 A1 & CA 2517888 A1 & EP 1604981 A1 & BR 2004008332 A & CN 1787996 A & US 2006/178399 A1 & NO 2005004244 A	1-10,13-19,21 11,12
X A	JP 2004-528318 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 16 September, 2004 (16.09.04), Full text & WO 02/79186 A2 & CA 2441778 A & BR 208572 A & US 2003/69276 A1 & CN 1500086 A	1,13-19,21 2-12

[X] 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 application or patent 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
28 March, 2007 (28.03.07)	10 April, 2007 (10.04.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/026873 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 April, 2004 (01.04.04), Full text; particularly, examples 2(2), 2(3) & CA 2497903 A1 & AU 2003272879 A1 & EP 1541574 A1 & BR 2003014304 A & CN 1688577 A & US 2005/267114 A1 & NO 2005001379 A & ZA 2005002222 A	1,13-19,21 2-12
X A	WO 2002/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02), Full text; particularly, example 21(6) & CA 2440264 A1 & EP 1378510 A1 & EP 1378510 B1 & BR 2002008167 A & CN 1518551 A & JP 3558079 B2 & HU 200400229 A2 & NZ 528249 A & EP 1619194 A2 & RU 2269528 C2 & AT 328884 T & PT 1378510 T & TW 254047 B & ZA 2003007167 A & NO 2003004148 A & US 2004/082584 A1 & US 7053090 B2 & JP 2004-196822 A & US 2005/215557 A1	1,13-19,21 2-12
X A	JP 2004-534787 A (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.), 18 November, 2004 (18.11.04), Particularly, table 1; Claim 19 & WO 2002/098869 A2 & CA 2446193 A1 & US 2003/100608 A1 & AU 2002310156 A1 & US 6720321 B2 & EP 1414810 A2 & EP 1414810 B1 & AT 338035 T	1-3,13, 16-19,21 2-12
X A	WO 2002/083628 A1 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.), 24 October, 2002 (24.10.02), Particularly, page 35; Claim 34 & CA 2443697 A1 & EP 1381592 A1 & JP 2005-507367 T & US 2003/083333 A1 & US 6765009 B2	1-3,13, 16-19,21 2-12
X A	WO 2004/043925 A2 (Neurogen Corp.), 27 May, 2004 (27.05.04), Particularly, Cpd. #335, 342 to 344, 346 to 350, 356, 400 and many others; Claim 94 & CA 2504941 A1 & AU 2003291403 A1 & US 2004/158067 A1 & EP 1565452 A2	1,2,13, 16-19,21 2-12
P,X	WO 2006/030925 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 March, 2006 (23.03.06), Full text (Family: none)	1-19,21

717

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/022371 A2 (Anormed Inc.), 22 February, 2007 (22.02.07), Full text & US 2007/066624 A1	1,2,13-19,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D401/12(2006.01)i, *A61K31/4545*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/549*(2006.01)i, *A61K31/554*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P11/02*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P13/12*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P31/12*(2006.01)i, *A61P31/18*(2006.01)i, *A61P37/00*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D417/14*(2006.01)i, *C07D419/14*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D401/12, A61K31/4545, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/549, A61K31/554, A61P1/04, A61P1/16, A61P9/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/00, A61P31/12, A61P31/18, A61P37/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/14, C07D417/14, C07D419/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

319

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 20 pertains to methods for treatment of the 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ]

320

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/054684

Claims 1, 13-19 and 21 include compounds having various structures. However, among the compounds, those compounds which are specifically disclosed in the description are limited to compounds wherein A is a benzene ring, B is a benzene ring or a pyridine ring, D is a piperidine ring, X is O and Y is CH2.

Therefore, claims 1, 13–19 and 21 are not fully supported by the description (PCT Article 6) and are not clearly or fully disclosed in the description (PCT Article 5).

Further, it is unclear about the specific scope of the "prodrug" recited in claims 1-19 and 21. Therefore, claims 1-19 and 21 do not comply with the requirement of clearness under PCT Article 6, too.

Such being the case, a search was made mainly on a compound wherein A is a benzene ring, B is a benzene ring or a pyridine ring, D is a piperidine ring, X is O and Y is CH2. Regarding other variants of the compound, a complete search was not made.

(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
2007 年9 月20 日 (20.09.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/105637 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/12 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	*A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)	*A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)	*A61P 31/18* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 37/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*C07D 401/14* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	*C07D 417/14* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 419/14* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/054684

(22) 国際出願日: 2007 年3 月9 日 (09.03.2007)

(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2006-066451 2006 年3 月10 日 (10.03.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418526 大阪府大阪市中央区道修町二丁目１番５号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 楠田 晋也 (KUSUDA, Shinya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 西山 敏彦 (NISHIYAMA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 橋村 計哉 (HASHIMURA, Kazuya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 上田 純也 (UEDA, Junya) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒3004247 茨城県つくば市和台１７番地２ 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (OHIE, Kunihisa et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目１４番６号 セルバ人形町６階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

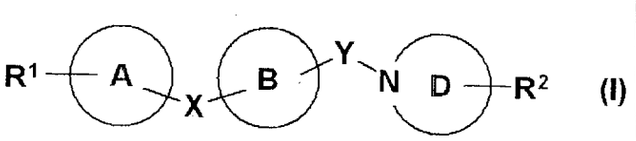
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, 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) Título: DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO

(54) 発明の名称: 含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤



(I)

(57) **Extracto:** Se divulga un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde cada símbolo es como se define en la descripción, una sal o N-óxido del compuesto, un solvato del compuesto, sal o N-óxido, o un profármaco del compuesto, sal, N-óxido o solvato, que pueden unirse específicamente a CCR5 y, en consecuencia, es útil para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con CCR5, tal como enfermedad inflamatoria (por ejemplo, asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, colitis ulcerosa), una enfermedad mediada inmunitariamente (por ejemplo, enfermedad autoinmunitaria, rechazo luego del transplante de órganos, inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple), una enfermedad infecciosa (por ejemplo, infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida), una enfermedad alérgica (por ejemplo, dermatitis utópica, urticaria, aspergilosos broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica), supresión de lesión por reperfusión isquémica, síndrome disneico agudo, choque asociado con una infección bacteriana, diabetes, metástasis de cáncer o similares.

/続葉有/

WO 2007/105637 A1

322

DESCRIPCIÓN

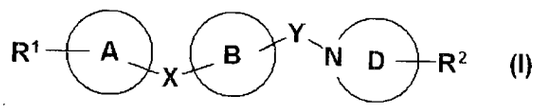
DERIVADO HETEROCÍCLICO NITROGENADO, Y AGENTE FARMACÉUTICO QUE CONTIENE EL DERIVADO COMO INGREDIENTE ACTIVO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivado heterocíclico con componente de nitrógeno, que es útil como medicamento, y a un fármaco que contiene el mismo como el ingrediente activo.

Explicando en más detalle la presente invención, ésta se refiere a

(1) un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados como se describe más adelante, una sal, un N-óxido o un solvato, o profármaco del mismo,

(2) un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR5, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal, un N-óxido o un solvato, o profármacos del mismo, como ingrediente activo, y

(3) un proceso para la preparación del mismo.

ARTE PREVIO DE LA INVENCIÓN

La quimiocina es conocida como una proteína básica endógena con capacidades activadoras y quimiotácticas de leucocitos y marcadas capacidades de unión a heparina. En la actualidad se considera que la quimiocina se asocia no sólo con el control de la infiltración de leucocitos específicos en el momento de inflamaciones y respuestas inmunes, sino también con el desarrollo y anidamiento (***"homing"***) de linfocitos bajo condiciones fisiológicas y migración de células precursoras de hemocitos y

células somáticas.

La diferenciación, proliferación y muerte celular de hemocitos se controlan por varios tipos de citocinas. En el organismo vivo, las inflamaciones se localizan tópicamente y la diferenciación, maduración y similares de los linfocitos se llevan a cabo en ciertos sitios específicos. Es decir, varias células necesarias migran a ciertos sitios específicos y se acumulan allí para ocasionar una serie de inflamaciones y respuestas inmunitarias. En consecuencia, la migración de las células es también un fenómeno indispensable, adicional a la diferenciación, proliferación y muerte de las células.

La migración de hemocitos en el organismo vivo comienza primero en la fase de desarrollo por el cambio de la hematopoyesis, iniciada en la región aorta-gónada-riñón intermedio (AGM), en hematopoyesis permanente en la médula ósea mediante el hígado fetal. Más aún, células precursoras de linfocitos T y células dendríticas del timo migran del hígado fetal a la médula ósea y luego a la glándula del timo y se citodiferencian bajo el entorno del timo. El linfocito T que recibió selección clonal migra a los tejidos linfoides secundarios y toma parte en una respuesta inmunitaria en la periferia. La célula de Langerhans de la piel activada y diferenciada por la captura de un antígeno migra en la región del linfocito T de un nodo linfático tópico y activa allí un linfocito T virgen como una célula dendrítica. El linfocito T de memoria realiza su anidamiento nuevamente en el nodo linfático mediante los vasos sanguíneos y linfáticos. Además, el linfocito B, el linfocito T en el epitelio intestinal, el linfocito T γδ, la célula NKT y la célula dendrítica migran de la médula ósea sin pasar a través de la glándula del timo y se diferencian para tomar parte en una respuesta inmunitaria.

La quimiocina toma estrechamente parte en la migración de diferentes células de ese tipo. Los receptores de quimiocina se relacionan en gran medida con el control de la inflamación y las respuestas inmunitarias mediante un mecanismo en el cual se expresan en ciertos períodos específicos en células diversamente específicas y las células efectoras se

acumulan en la región en donde se produce la quimiocina.

Por ejemplo, se publica una investigación en modelos animales tales como ratón con inactivación de CCR5 (***"CCR5-knockout mouse"***), que sugiere que CCR5 como un receptor de quimiocina juega un papel significativo en el rechazo en el transplante de órganos o enfermedad autoinmunitaria, etc. (Transplantation, Vol.72(7), 1199-1205 (2001); Diabetes, Vol.51(8), 2489-2495 (2002); Journal of Virology, Vol.77(1), 191-198 (2003); Journal of Immunology, Vol.164(12), 6303-6312 (2000)). Se divulga asimismo una investigación que establece una comparación del riesgo de desarrollar varias enfermedades y la duración de la supervivencia del injerto transplantado, etc., entre un humano con CCR5 inactivo y un humano con uno tipo natural (The Lancet, Vol.357, 1758-1761 (2001); Arthritis & Rheumatism, Vol. 42(5), 989-992 (1999); The Lancet, Vol.354, 1264-1265 (1999); European Journal of Immunogenetics, Vol. 29(6) 525-528 (2002)). Se sugiere que CCR5 se relaciona con varias enfermedades, pero no se hace referencia al efecto de fármacos que antagonizan CCR5 en sus informes.

En la actualidad, se provee el tratamiento inmunosupresor para enfermedades en el área de transplante. Es decir, un inhibidor de calcineurina, tal como ciclosporina o tacrolimus (FK506), se utiliza principalmente con varios tipos de una agente inmunosupresor, por ejemplo, un inhibidor de TOR (diana de rapamicina - *target of rapamycin*) tal como sirolimus (rapamicina), un antiflogístico no específico tal como corticosteroides, un fármaco antiproliferativo tal como azatioprina, micofenolato mofetil, etc. No obstante, frecuentemente causa un rechazo crónico o un efecto secundario grave, de modo que se desea un agente inmunosupresor novedoso útil que prolongue la duración de la supervivencia del injerto transplantado y reduzca los efectos secundarios en comparación con los fármacos existentes.

Un fármaco antiinflamatorio o un fármaco que modula la función inmunitaria tal como los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), que poseen actividad inhibitoria contra ciclooxigenasa (COX), drogas

modificadoras anti-reumáticas (DMARDs), esteroides, etc., es útil para el tratamiento de enfermedad autoinmunitaria o enfermedades alérgicas. Entre más efectivo el medicamento, más grave es el efecto secundario causado por él, y se sugiere que el tratamiento con estos fármacos no es un remedio fundamental para la enfermedad, sino un simple tratamiento sintomático.

Al mismo tiempo, el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (denominado en lo sucesivo "SIDA"), que se induce por el virus de la inmunodeficiencia humana (denominado en lo sucesivo "VIH") es una de las enfermedades cuyos métodos terapéuticos son muy seriamente deseados en años recientes. Una vez producida la infección con VIH en una célula CD4-positiva, que es la principal célula diana, el VIH repite su proliferación en el cuerpo del paciente y, más tarde o más temprano, destruye completamente los linfocitos T, encargados de la función inmunológica. Durante este proceso, la función inmunológica se reduce gradualmente para producir fiebre, diarrea, aumento de los nodos linfáticos y las diferentes afecciones de inmunodeficiencia que son aptas para causar complicaciones con neumonía por pneumocystis carinii y varias infecciones oportunistas. Tales enfermedades son el comienzo del SIDA, y es bien sabido que inducen y empeoran el sarcoma de Kaposi y tumores malignos similares.

Como métodos preventivos y/o terapéuticos recientes para combatir el SIDA, se han hecho intentos, por ejemplo, para (1) inhibir el crecimiento del VIH mediante la administración de un inhibidor de transcriptasa inversa o un inhibidor de proteasa, y (2) prevenir o aliviar infecciones oportunistas mediante la administración de un fármaco con actividad inmunopotenciadora.

Los linfocitos T cooperadores que se encargan del papel central del sistema inmunitario se infectan principalmente con VIH. Desde 1985 se sabe que el VIH utiliza la proteína CD4 de la membrana que se expresa en la membrana de los linfocitos T en la infección (Cell, 52, 631 (1985)). La molécula CD4 se compone de 433 residuos de aminoácidos, y su expresión puede hallarse en macrófagos, algunos linfocitos B, las células

endoteliales vasculares, las células de Langerhans en tejidos cutáneos, las células dendríticas en los tejidos linfoides, las células gliales del sistema nervioso central, y similares, además de los linfocitos T cooperadores maduros. Sin embargo, puesto que se ha revelado que la infección con VIH no se consuma por la molécula CD4 únicamente, se ha sugerido una posibilidad de la presencia de factores distintos de la molécula CD4, los cuales se asocian a la infección de células con VIH.

CCR5, que es un receptor de RANTES, MIP-1α y MIP-1β, se usa también en el momento de la infección con un VIH trópico (R5) de macrófago (Science, 272, 1955 (1996)).

En consecuencia, sustancias que pueden competir con CCR5 por VIH, o que pueden unirse al virus VIH, haciendo así al virus incapaz de unirse a CCR5, podrían llegar a ser inhibidores de la infección por VIH.

Se ha informado igualmente una posibilidad de que el CCR5 se use en la infección con el virus respiratorio sincicial (denominado en los sucesivo "RSV" - *Respiratory Syncitial Virus*).

Se informa que CCR5 se expresa en la palca arteriosclerótica, de modo que se considera que los moduladores del receptor de quimiocina son también útiles en tratar enfermedades cardiovasculares.

Con base en lo anterior, se considera que los receptores de quimiocina (por ejemplo, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, etc.), especialmente CCR5 se relacionan estrechamente con la inflamación, las enfermedades inmunológicas, las enfermedades infecciosas (infección con VIH, infección con RSV, etc., y enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se considera que se relacionan con varias enfermedades inflamatorias (asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria tales como colitis ulcerosa, etc.; enfermedades inmunológicas (enfermedades autoinmunitarias, rechazo en transplantes de órganos (rechazo de un órgano sólido, rechazo de injerto de células de islotes pancreáticos en el tratamiento de diabetes, GVHD (enfermedad de injerto contra anfitrión - *graft-versus-host disease*), etc.; inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple, etc.; enfermedades

infecciosas (infección con virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, infección con RSV, etc.; enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.; enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis, lesión por reperfusión isquémica, etc.; síndrome disneico agudo, choque que acompaña la infección bacteriana, diabetes sacarina, metástasis de cáncer y similares.

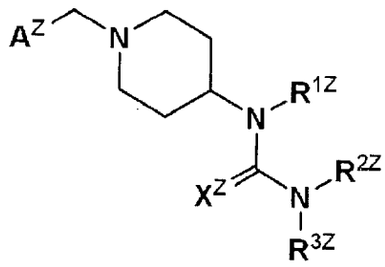
Se comunica que un compuesto representado por la fórmula (AA):

(AA)

en donde R^{AA1} es un átomo de hidrógeno, o un grupo ácido que puede protegerse; X^{AA} y Y^{AA} cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal; anillo A^{AA} y anillo B^{AA} pueden ser los mismos o diferentes y representar un grupo homocíclico o heterocíclico, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener radical(es) adicional(es); anillo D^{AA} representa un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); R^{2AA} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo ciano, (4) un grupo hidroxilo, el cual puede protegerse, (5) un grupo amino, que puede tener un radical(es), (6) un grupo oxo, (7) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), o (8) = N-OR^{6AA}, en donde R^{6AA} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, una sal o un solvato o profármaco del mismo es útil como un agente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades relacionadas con CCR5 (véase Referencia de Patente 1).

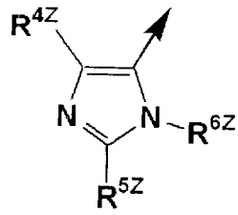
Se divulga que los derivados de aminopiperidina representados por fórmula (Z):

328

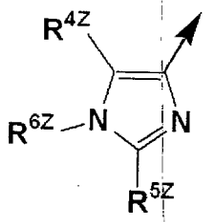


(Z)

en donde R^{1Z} es un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-12} alquilo; R^{2Z} y R^{3Z} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-12} alquilo; X^Z es un átomo de nitrógeno o un átomo de hidrógeno; y A^Z es

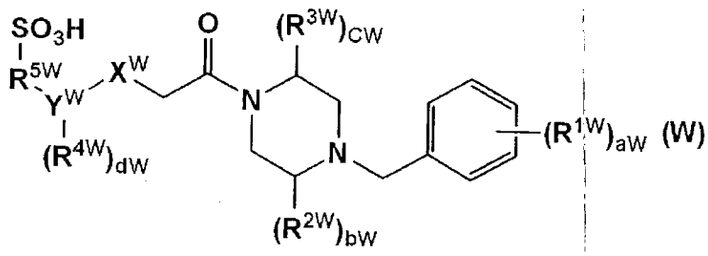


ó



en donde R^{4Z} es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-12} alquilo, un grupo C3-8 cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo arilo sustituido, aril-C(=O)-, o aril-CH(OH)-; R^{5Z} es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-12} alquilo, un grupo C_{1-4} alcoxi, un átomo de halógeno, o COR^Z; y R^{6Z} es un átomo de hidrógeno, un grupo C_{1-12} alquilo, o un grupo C_{1-4} alquilo sustituido, siempre que la definición de cada símbolo sea parcialmente un extracto, son útiles como inhibidores de los receptores de quimiocina (véase Referencia de Patente 2).

Se divulga que los compuestos de ácido sulfónico representados por fórmula (W):



(W)

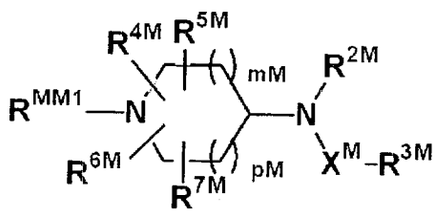
en donde X^W es -O-, -S-, $-CH_2-$ ó $-NR^{6W}$; Y^W es C_{6-10} arilo o C_{2-9} heteroarilo; R^{1W} se selecciona del grupo conformado por un átomo de hidrógeno, -OH, un átomo de halógeno, y un grupo C_{1-8} alquilo, que puede sustituirse con 1 a 3 átomo(s) de flúor, etc.; R^{2W} y R^{3W} se seleccionan del

grupo conformado por un átomo de hidrógeno, grupo oxo, y un grupo C_{1-8} alquilo, que puede sustituirse con 1 a 3 átomo(s) de flúor, etc.; R^{4W} se selecciona del grupo conformado por un átomo de hidrógeno, -OH, un átomo de halógeno, y -CN, etc.; R^{5W} es un grupo C_{1-8} alquilo; aW es 0 a 5; bW es 0 a 2; cW es 0 a 2; y dW es 0 a 4. Siempre que la definición de cada símbolo sea parcialmente un extracto, sus sales farmacológicamente aceptables y sus profármacos son antagonistas selectivos de CCR1 (véase Referencia de Patente 3).

Más aún, derivados de 1-(4-piridil)-piperazina se describen como antagonistas de CCR5 (véase Referencia de Patente 4).

Por un lado se informa que derivados de triazaspiro[5.5]undecano, sus sales de amonio cuaternario o sus N-óxidos, o sus sales farmacológicamente aceptables regulan el efecto de la quimiocina/receptor de quimiocina (CCR), de modo que son útiles para la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades inflamatorias, asma, dermatitis atópica, urticaria, enfermedades alérgicas (aspergilosis broncopulmonar alérgica o gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.), nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, rinitis, conjuntivitis, "trastorno de reperfusión isquémica, esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, síndrome disneico agudo, choque citotóxico, diabetes, enfermedad autoinmunitaria, en reacciones de rechazo de órganos transplantados, inmunosupresión, metástasis de cáncer y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (véase Referencia de Patente 5).

Se describe igualmente que los compuestos representados por fórmula (M):



(M)

son moduladores de la actividad del receptor de quimiocina (véase Referencia de Patente 6).

330

Referencia de Patente 1: WO2004/080966

Referencia de Patente 2: WO02/079186

Referencia de Patente 3: WO02/102787

Referencia de Patente 4: Patente de los Estados Unidos 6,391,865

Referencia de Patente 5: WO01/040227

Referencia de Patente 6: WO01/087839

DIVULGACIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A SOLUCIONARSE POR LA INVENCIÓN

El compuesto que posee actividad antagonista contra CCR5 es útil como un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR5, y se sabe que varios efectos secundarios (por ejemplo, lesión hepática, etc.) son ocasionados por la actividad inhibitoria de la enzima metabolizante del fármaco tal como citocromo P450 (denominado en los sucesivo CYP), de acuerdo con una estructura parcial del compuesto. En consecuencia, se desea desarrollar antagonistas de CCR5 que ejerzan menores efectos secundarios y puedan utilizarse en forma segura.

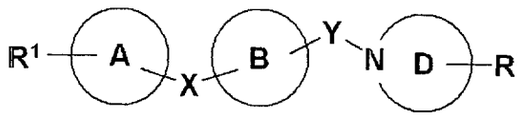
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Con el fin de hallar un compuesto que posea una actividad antagonista contra un receptor de quimiocina, especialmente CCR5, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han descubierto que el compuesto presentado por fórmula (I) de la presente invención une específicamente CCR5, y han descubierto asimismo que el compuesto de la presente invención ejerce una menor influencia sobre una enzima metabolizante del fármaco tal como CYP, el cual era un problema de los antagonistas de CCR5 conocidos convencionalmente y, en consecuencia, ocasiona menores efectos secundarios tales como lesión hepática, cuando se usa como antagonista de CCR5, y que tiene una altísima seguridad. Por lo tanto, la presente invención se ha cumplido a cabalidad.

La presente invención se refiere a

331

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde R^1 representa (1)-$N(R^{1A})SO_2$-R^{1B}, (2)-$SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3)-$COOR^{1E}$, (4) -OR^{1F}, (5) -$S(O)_mR^{1G}$, (6) -$CONR^{1H}R^{1J}$, (7) -$NR^{1K}COR^{1L}$, (8) un grupo ciano, (9) un grupo nitro, (10) -$NR^{1M}R^{1N}$, (11) -$N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) -$N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) -$N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) -$N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) -$COR^{1GG}$, (16) -$C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) -$C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2$-$R^{1PP}$, (18) -$C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) -$C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, ó (20) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es);

en donde m es 0, 1 ó 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} y R^{1CCC}, cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), siempre y cuando R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF}, o R^{1SS} y R^{1TT} puedan formar un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, y R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, o R^{1AAA} y R^{1BBB} puedan formar un grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de carbono, al cual se unen;

X y Y cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal;

anillo A y anillo B pueden ser los mismos o diferentes y representar un grupo heterocíclico o carbocíclico, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es);

anillo D representa un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es)

adicional(es); y

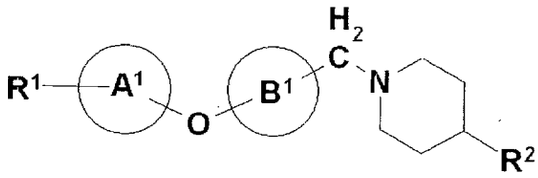
R^2 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo ciano, (4) un grupo hidroxilo, el cual puede protegerse, (5) un grupo amino, que puede tener un radical(es), (6) un grupo oxo, (7) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), o (8) =N-OR^6;

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo,

siempre y cuando R^1 y un radical de anillo A puedan formar un anillo que puede tener un radical(es);

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

2. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 1, que se representa por fórmula (Ia):

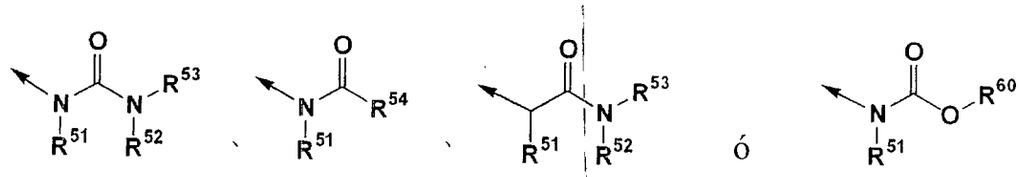


(Ia)

en donde anillo A^1 y anillo B^1 pueden ser los mismos o diferentes y representar un anillo benceno o piridina, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); y los demás símbolos tienen el mismo significado anteriormente especificado en el numeral ya descrito 1, siempre y cuando R no represente un grupo oxo, o =N-OR^6,

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

3. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 2, en donde R^2 es:



ó

en donde la flecha representa una posición de unión al anillo piperidina; R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54}, cada uno independientemente representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo, que puede tener un

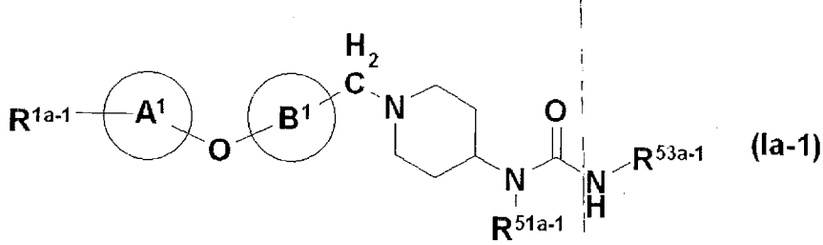
radical(es), (3) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), (4) un grupo C_{1-4} alcoxi, que puede tener un radical(es), (5) un grupo fenoxi, que puede tener un radical(es), o (6) un grupo benciloxi, que puede tener un radical(es); y R^{60} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es), o (3) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

4. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 3, en donde R^{51}, R^{53}, R^{54} y R^{60}, cada uno independientemente representa (1) un anillo benceno, que puede tener un radical(es), (2) un anillo piridina, que puede tener un radical(es), o (3) un grupo bencilo, que puede tener un radical(es); y R^{52} es un átomo de hidrógeno, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

5. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 4, en donde el radical es un átomo de halógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, que puede tener un radical(es), una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

6. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 4, en donde el radical es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, o un grupo trifluorometilo, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

7. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 3, que se representa por fórmula (Ia-1):



(Ia-1)

en donde R^{1a-1} representa $-CONR^{1H}R^{1J}$ ó $-COR^{1GG}$, en donde todos los

símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente en el numeral ya descrito 1; R^{51a-1} representa un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es); R^{53a-1} representa (1) un anillo benceno, que puede tener un radical(es) o (2) un anillo piridina, que puede tener un radical(es); y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente en el numeral ya descrito 2,
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

8. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 7, en donde R^{1GG} es un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es),
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

9. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 8, en donde R^{1GG} es un grupo heterocíclico saturado con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, que puede tener un radical(es),
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

10. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 9, en donde grupo heterocíclico saturado con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros es un anillo piperidina, piperazina o morfolina,
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

11. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 7, el cual es

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida,

N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-[1-({6-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea,

N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-

335

piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea,

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea,

N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxietil) bencenosulfonamida,

N-(3-fluorofenil)-N-[1-({6-[4-(6-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N'-(6-metil-3-piridinil)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil) bencenosulfonamida,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-metoxipropil) bencenosulfonamida,

N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil}ciclopropanosulfonamida, o

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil) bencenosulfonamida,

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

12. el compuesto de acuerdo con el numeral ya descrito 7, el cual es

5-{[(1-{[6-(4-acetilfenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil) (butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]-3-piridinil} metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(butil)carbamoil]amino}-2,4-

difluorobenzamida,

5-({butil[1-({6-[4-(dimetilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({6-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida,

5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]carbonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida, o

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(2-butin-1-il)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

13. una composición farmacéutica que contiene el compuesto presentado por fórmula (I), de acuerdo con el numeral ya descrito 1, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

14. la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral ya descrito 13, que es un antagonista del receptor de quimiocina;

15. la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral ya descrito 14, que es un antagonista de CCR5;

337

16. la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral ya descrito 15, que es un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR5;

17. la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral ya descrito 16, en donde las enfermedades relacionadas con CCR5 son enfermedades infecciosas, enfermedades inmunológicas, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades cardiovasculares;

18. la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral ya descrito 16, en donde las enfermedades relacionadas con CCR5 son infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, la infección con el virus sincicial respiratorio, rechazo en transplante de órganos, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, y/o asma;

19. un medicamento que comprende una combinación del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con el numeral ya descrito 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo, y uno o más agente(s) seleccionado de un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de integrasa, un antagonista de CCR2, un antagonista de CCR3, un antagonista de CCR4, un antagonista de CCR5, un antagonista de CXCR3, un antagonista de CXCR4, un inhibidor de fusión, un anticuerpo contra un antígeno de superficie de VIH, y una vacuna de VIH, un agente inmunosupresor, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, un medicamento modificador anti-reumático, esteroides, una preparación enzimática antiinflamatoria, un agente condroprotector, un inhibidor de linfocitos T, un inhibidor de TNFα, un inhibidor de prostaglandina sintasa, un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6, un agonista de interferón gamma, prostaglandina, un inhibidor de fosfodiesterasa y un inhibidor de metaloproteinasa;

20. Un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con CCR5 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con el numeral ya descrito 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo;

21. uso del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con el numeral ya descrito 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo, para la fabricación de un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con CCR5; y

22. un proceso para la preparación del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con el numeral ya descrito 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo.

EFECTO DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la presente invención unen específicamente el receptor de quimiocina, especialmente CCR5, y tienen una actividad antagonista contra él, de modo que pueden usarse como antagonistas de CCR5, de modo que son útiles como agentes para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR5. No exhiben actividad inhibitoria CYP y escasamente ocasionan varios efectos secundarios causados por la inhibición de la enzima metabolizante del fármaco y, en consecuencia, pueden usarse con mucha seguridad.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

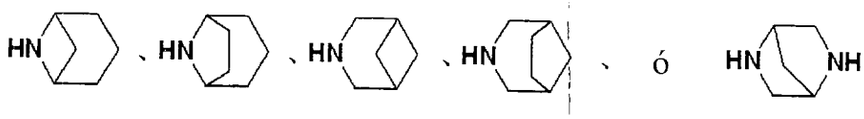
El "grupo hidrocarburo" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)" representado por R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC} incluye, por ejemplo, (a) un grupo C_{1-15} alquilo

tal como un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, etc.; (b) un grupo C_{3-8} cicloalquilo tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; (c) un grupo C_{2-10} alquenilo tal como un grupo vinilo, alilo, 2-metilalilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-octenilo, etc.; (d) un grupo C_{2-10} alquinilo tal como un grupo etinilo, 2-propinilo, 3-hexinilo, etc.; (e) un grupo C_{3-10} cicloalquenilo tal como un grupo ciclopropenil, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.; (f) un grupo C_{6-14} arilo tal como un grupo fenilo, naftilo, etc.; (g) un grupo C_{7-16} aralquilo tal como un grupo bencilo, feniletilo, etc.; (h) un grupo (C_{3-8} cicloalquil)-(C_{1-4} alquil) tal como un grupo ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, 1-metil-1-ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, etc.

El "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" representado por R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC} incluye un "heterociclo insaturado de 3 a 15 miembros" o un "heterociclo saturado de 3 a 15 miembros". El "heterociclo insaturado de 3 a 15 miembros" incluye, por ejemplo, un anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolidina, purina, ftalazina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, (3-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina,

fenoxadina, fenoxatiína, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, pirimidina, pirrolina, imidazolina, triazolina, tetrazolina, pirazolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, dihidrofurano, dihidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, dihidrotiofeno, dihidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrofurazano, dihidrooxadiazol, dihidrooxazina, dihidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, dihidrotiazina, dihidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, dihidronaftilidina, tetrahidronaftilidina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, etc. El "hetrociclo saturado, de 3 a 15 miembros" incluye, por ejemplo, aziridina, azetidina, azocano, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, azepano (perhidroazepina), perhidrodiazepina, oxilano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, perhidrooxepina, tiirano, tietano, tetrahidrotiofeno,

tetrahidrotiopirano, perhidrotiepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isooxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), tetrahidrotiazina, tetrahidrotiadiazina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, perhidrobenzofurano, perhidroisobenzofurano, perhidrobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, perhidroindazol, perhidroquinolina, perhidroisoquinolina, perhidroftalazina, perhidronaftilidina, perhidroquinoxalina, perhidroquinazolina, perhidrocinnolina, perhidrobenzoxazol, perhidrobenzotiazol, perhidrobenzimidazol, perhidrocarbazol, perhidroacridina, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano,



etc.

El "grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros" en el "grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, que puede tener un radical(es)" representado por R^1 incluye, por ejemplo, un heterociclo saturado, de 3 a 8 miembros, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno en el anillo entre el "grupo heterocíclico saturado, de 3 a 15 miembros". El "grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros" incluye, por ejemplo, aziridina, azetidina, azocano, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, azepano (perhidroazepina), perhidrodiazepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isooxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), tetrahidrotiazina,

tetrahidrotiadiazina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, etc.

El grupo heterocíclico, de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es) representado por R^{1GG} es más preferiblemente un grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, que puede tener un radical(es), en particular preferiblemente aziridina, azetidina, azocano, pirrolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, azepano (perhidroazepina), perhidrodiazepina, o morfolina, que puede tener un radical(es) y, aún más preferiblemente piperazina, piperidina, o morfolina, que puede tener un radical(es).

El "radical" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico, de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" representado por R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC} incluye, por ejemplo, (1) un grupo nitro, (2) un grupo hidroxilo, (3) un grupo oxo, (4) un grupo tioxo, (5) un grupo ciano, (6) un grupo carbamoilo, (7) un grupo aminocarbonilo sustituido por uno o dos grupo(s) C_{1-8} hidrocarburo sustituido(s) por uno o más radical(es) seleccionado(s) de (a) un grupo hidroxilo, (b) un grupo amino, (c) un grupo C_{1-4} alcoxi, (d) un grupo amino mono- o disustituido por un grupo C_{1-8} hidrocarburo, etc., (en esta solicitud, el "grupo C_{1-8} hidrocarburo" es el grupo hidrocarburo que tiene 1 a 8 átomos de carbono), (e) un grupo carboxilo, y (f) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, etc. (en esta solicitud, el "grupo C_{1-8} hidrocarburo" es el "grupo hidrocarburo", que tiene 1 a 8 átomos de carbono entre el ya mencionado "grupo hidrocarburo") (por ejemplo, N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocarbonilo, N-butilaminocarbonilo, N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N-butil-N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-ciclohexilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, N-(2-metoxietil)aminocarbonilo, N-(2-hidroxietil) aminocarbonilo, N-(2-aminoetil)aminocarbonilo, N-[2-(N',N'-dimetilamino) etil]aminocarbonilo, N-(2-carboxietil)aminocarbonilo, N-(2-

metoxicarboniletil)aminocarbonilo, etc.), (8) un grupo carboxilo, (9) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo (por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, etc.), (10) un grupo sulfo ($-SO_3H$), (11) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (12) un grupo C_{1-6} alcoxi, que puede tener un radical(es), por un átomo de halógeno (por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etc.), (13) un grupo fenoxi, (14) un grupo halogenofenoxi (por ejemplo, un grupo o-, m- ó p-clorofenoxi, o-, m- ó p-bromofenoxi, etc.), (15) un grupo C_{1-6} alquiltio (por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *terc*-butiltio, etc.), (16) un grupo feniltio, (17) un grupo C_{1-6} alquilsulfinilo (por ejemplo, un grupo metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, etc.), (18) un grupo C_{1-6} alquilsulfonilo (por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, etc.), (19) un grupo amino, (20) un grupo C_{1-6} inferior acilamino (por ejemplo, un grupo acetilamino, propionilamino, etc.), (21) un grupo amino, que es mono- o disustituido por un grupo hidrocarburo (el "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado al descrito en el "grupo hidrocarburo" y puede sustituirse por oxo, amino, que puede tener un radical(es), por un radical opcional (por ejemplo, un grupo hidrocarburo, etc.), carbamoilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, etc., por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclohexilamino, 1-carbamoil-2-ciclohexiletilamino, N-butil-N-ciclohexilmetilamino, fenilamino, etc.), (22) un grupo C_{1-8} acilo (por ejemplo, un grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), (23) un grupo C_{6-10} aril-C_{1-4} inferior acilo (por ejemplo, un grupo benzoilo, bencilcarbonilo, etc.), (24) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, el cual puede tener 1 a 4 radical (es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno tal como bromo, cloro, flúor, etc., (b) un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es), por oxo o hidroxi (este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo

significado al descrito en el "grupo hidrocarburo", por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, etc.), (c) un grupo halogenofenoxi (por ejemplo, un grupo o-, m- ó p-clorofenoxi, o-, m- ó p-bromofenoxi, etc.), y (d) oxo, y contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionados del grupo conformado por oxígeno, azufre y nitrógeno, distinto de un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo tienilo, furilo, pirazolilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, piperidino, morfolino, dihidropiridilo, N-metilpiperazinilo, N-etilpiperazinilo, etc.), (25) un grupo C_{1-10} haloalquilo (por ejemplo, un grupo difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, clorometilo, diclorometilo, tricloroetilo, etc.), (26) un grupo hidroxiimino, (27) un grupo C_{1-4} alquiloxiimino (por ejemplo, un grupo metiloxiimino, etiloxiimino, etc., (28) un grupo C_{1-4} alquilsulfonil amino (por ejemplo, un grupo metilsulfonil amino, etilsulfonil amino, bencilsulfonil amino, etc., (29) un grupo arilsulfonil amino (por ejemplo, un grupo fenilsulfonil amino, p-toluenosulfonil amino, etc.), (30) un grupo aminocarbonilo acíclico (por ejemplo, un grupo 1-aziridinilcarbonilo, 1-azetidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, N-metilpiperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, etc.), (31) un grupo C_{1-8} hidrocarburo sustituido por 1 a 2 grupo(s) seleccionados del grupo conformado por (a) un grupo hidroxilo, (b) un grupo amino, (c) un grupo C_{1-4} alcoxi, (d) un grupo amino, que es mono- o disustituido por un grupo C_{1-8} hidrocarburo, (e) un grupo aminocarbonilo, que es mono- o disustituido por un grupo C_{1-8} hidrocarburo, que puede tener un radical(es) (el radical incluye, por ejemplo, (a) un grupo hidroxilo, (b) un grupo amino, (c) un grupo C_{1-4} alcoxi, (d) un grupo amino, que es mono- o disustituido por un grupo C_{1-8} hidrocarburo, (e) un grupo carboxilo, y (f) un grupo C_{1-6} alcoxi-carbonilo, y puede sustituirse por 1 a 2 radicales) (en esta solicitud, el "grupo C_{1-8} hidrocarburo" es el "grupo hidrocarburo" que tiene 1 a 8 átomos de carbono) (por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo,

aminometilo, metoximetilo, N,N-dimetilaminometilo, carbamoilmetilo, N-metilaminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, etc.), (32) un grupo (C_{1-4} alcoxi)-(C_{1-4} alquil) (por ejemplo, un grupo metoxietilo, etc.), (33) un grupo C_{1-8} aciloxi (por ejemplo, un grupo formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, ciclohexilcarboniloxi, etc.), o un grupo benzoiloxi, (34) un grupo amidino, (35) un grupo imino, (36) un grupo acilamino, que tiene 1 a 8 átomos de carbono, el cual puede sustituirse pro halógeno (por ejemplo, un grupo formamida, acetamida, trifluoroacetamida, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, ciclohexilcarbonilamino, etc., (37) un grupo benzamida, (38) un grupo carbamoilamino, (39) un grupo N-C_{1-4} alquilcarbamoilamino (por ejemplo, un grupo N-metilcarbamoilamino, N-etilcarbamoilamino, N-propilcarbamoilamino, N-isopropilcarbamoilamino, N-butilcarbamoilamino, etc.), (40) un grupo N,N-di-C_{1-4} alquilcarbamoilamino (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilcarbamoilamino, N,N-dietilcarbamoilamino, N,N-dipropilcarbamoilamino, N,N-dibutilcarbamoilamino, etc.), (41) un grupo C1-3 alquilenedioxi (por ejemplo, un grupo metilenedioxi, etilenedioxi, etc.), (42) -$B(OH)_2$, (43) un grupo epoxi, (44) un grupo mercapto, (45) un grupo sulfino, (46) un grupo fosfono, (47) un grupo sulfamoilo, (48) un grupo C_{1-6} monoalquilsulfamoilo (por ejemplo, un grupo N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-butilsulfamoilo, etc.), (49) un grupo di-C_{1-4} alquil sulfamoilo (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo, N,N-dibutilsulfamoilo, etc.), (50) un grupo fenilsulfinilo, (51) un grupo fenilsulfonilo, (52) un grupo azida, o (53) un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es), por 1 a 2 grupos seleccionados del grupo conformado por (a) un grupo hidroxilo, (b) un grupo amino, (c) un grupo carboxilo, y (d) un grupo C_{1-6} alcoxi (este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el descrito en el "grupo hidrocarburo" e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, vinilo, etinilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo,

ciclohexiletilo, 2-hidroxietilo, 2-aminoetilo, 2-carboxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, etc.). El "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", puede tener 1 a 10 radicales(s) seleccionados de los numerales ya descritos (1) a (53). Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

Los "radicales" en el "grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por $R^{1GG,}$ tiene el mismo significado que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)", o el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}.

El "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno" en el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es)", formado por R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF}, o R^{1SS} y R^{1TT}, junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen incluyen, por ejemplo, un anillo aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, tetrahidroazepina, azepano (perhidroazepina), tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidrooxazina, perhidrooxazepina, tetrahidrotiazina, perhidrotiazepina, morfolina, tiomorfolina, etc.

Los "radicales" en el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es)", formado por R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF} , ó R^{1SS} t R^{1TT}, junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)", o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)",

definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los 1 a 5 radicales pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "grupo carbocíclico" en el "grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es)", formado por R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, ó R^{1AAA} y R^{1BBB}, junto con el átomo de cabono al cual se unen, incluye, por ejemplo, un grupo C3-8 cicloalquilo (por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; y un grupo C_{3-10} cicloalquenilo (por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc.).

Los "radicales" en el "grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es)", formado por R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, ó R^{1AAA} y R^{1BBB}, junto con el átomo de cabono al cual se unen, tienen el mismo significado que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)", o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 15 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por R^{1} incluye, por ejemplo, el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC} y el anillo formado conjuntamente con R^{1A} y R^{1B}, R^{1K} y R^{1L}, R^{1P} y R^{1Q}, R^{1S} y R^{1U}, R^{1AA} y R^{1BB}, ó R^{1DD} y R^{1EE}. El anillo formado por R^{1A} y R^{1B},

R^{1K} y R^{1L}, R^{1P} y R^{1Q}, R^{1S} y R^{1U}, R^{1AA} y R^{1BB}, ó R^{1DD} y R^{1EE} incluye, por ejemplo, un anillo 1,2-tiazinano 1,1-dióxido, 2-piperidinona, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,2,6-tiadiazinano 1,1-dióxido, tetrahidro-2(1H)-pirimidinationa, isotiazolidina 1,1-dióxido, 2-pirrolidinona, 2-imidazolidinona, 1,2,5-tiadiazolidina 1,1-dióxido, 2-imidazolidinationa, 1,2-tiazepano 1,1-dióxido, 2-azepanona, 1,3-diazepan-2-ona, 1,2,7-tiadiazepano 1,1-dióxido, 1,3-diazepan-2-tiona, 2,5-piperazinadiona, 1,4,3,5-oxatiadiazepan-2-ona 4,4-dióxido, 1,4,3,5-oxatiadiazepano 4,4-dióxido, etc.

Los "radicales" en el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", en R^1 tienen los mismos significados, que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es)", o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "espaciador que contiene 1 a 3 átomos como cadena principal" representado por X y Y significa un espacio formado por 1 a 3 átomos continuos de una cadena principal. En este caso, el "número de átomos como cadena principal" debe contarse de tal modo que los átomos como cadena principal sean mínimos. El "espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal" incluye, por ejemplo, un grupo bivalente que comprende 1 a 3 átomos seleccionados de $-CR^7R^8-$, $-NR^9-$, -CO-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$ y $-C(=N-OR^{10})-$ (en donde R^7 y R^8 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, $-OR^{11}$, bencilo o fenilo, R^9 es un átomo de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, bencilo o fenilo, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o C_{1-4} alquilo). En este caso, el "grupo C_{1-4} alquilo", representado por R^7 a R^{10} incluye, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, etc. Concretamente, el "espaciador que tiene de 1 a 3 átomos como cadena principal" incluye, por ejemplo, -CR^7R^8-, -NR^9-, -CO-, -O-, -S-, -C(=N-OR^{10})-, -NR^9CO-, -$CONR^9$-, -$NR^9COCR^7R^8$- ó -$CONR^9CR^7R^8$- (en donde R^7 a R^{10} tienen los mismos significados que los ya descritos).

El "grupo carbocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo carbocíclico o grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por anillo A y anillo B, incluye, por ejemplo, un "grupo hidrocarburo C_{3-15} cíclico", etc. El "hidrocarburo cíclico" en el "hidrocarburo C_{3-15} cíclico" incluye, por ejemplo, un "hidrocarburo cíclico saturado" o un "hidrocarburo cíclico saturado". El "hidrocarburo cíclico saturado" incluye, por ejemplo, cicloalcano tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano o ciclopentadecano, etc; perhidropentaleno; perhidroazuleno; perhidroindeno; perhidronaftaleno; perhidroheptaleno; espiro[4.4]nonano; espiro[4.5]decano; espiro[5.5]undecano; biciclo[2.2.1]heptano; biciclo[3.1.1]heptano; biciclo[2.2.2]octano; adamantano; noradamantano, etc. El "hidrocarburo cíclico saturado" incluye, por ejemplo, cicloalqueno tal como ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno o ciclooctadieno, etc; benceno; pentaleno; azuleno; indeno; indano; naftaleno; dihidronaftaleno; tetrahidronaftaleno; heptaleno; bifenileno; as-indaceno; s-indaceno; acenafteno; acenaftileno; fluoreno; fenaleno; fenantreno; antraceno; biciclo[2.2.1]hept-2-eno; biciclo[3.1.1]hept-2-eno; biciclo[2.2.2]oct-2-eno, etc.

El "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo carbocíclico o hetrocíclico, de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por anillo A y anillo B, tiene el mismo significado que el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" en el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U},

R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}.

Los "radicales" en el "grupo carbocíclico o hetrocíclico, de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por anillo A y anillo B, tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "grupo de anillo aromático de 5 a 6 miembros" en el "grupo de anillo aromático de 5 a 6 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por anillo A y anillo B incluye, por ejemplo, un anillo benceno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, etc.

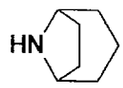
Los "radicales" en el "grupo de anillo aromático de 5 a 6 miembros, que puede tener un radical(es)", representado por anillo A y anillo B, tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

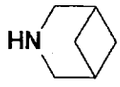
El "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno" en el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es)", representado por anillo D incluye, por ejemplo, un grupo heterocíclico que contiene por lo menos un átomo de

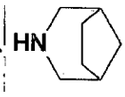
nitrógeno, además de un átomo de carbono, y contiene también 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno", de 3 a 15 miembros, incluye, por ejemplo, un "un grupo heterocíclico insaturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros" y un "un grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros".

El "grupo heterocíclico insaturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros" incluye, por ejemplo, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, indol, isoindol, indazol, purina, benzimidazol, benzazepina, benzodiazepina, benzotriazol, carbazol, P-carbolina, fenotiazina, fenoxazina, perimidina, pirrolina, imidazolina, triazolina, tetrazolina, pirazolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrofurazano, dihidrooxadiazol, dihidrooxazina, dihidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, dihidrotiazina, dihidrotiadiazina, dihidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, indolina, isoindolina, dihidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, dihidronaftilidina, tetrahidronaftilidina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, etc. El "grupo heterocíclico saturado, con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros"

incluye, por ejemplo, aziridina, azetidina, azocano, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, azepano (perhidroazepina), perhidrodiazepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isooxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), tetrahidrotiazina, tetrahidrotiadiazina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, perhidroindazol, perhidroquinolina, perhidroisoquinolina, perhidroftalazina, perhidronaftilidina, perhidroquinoxalina, perhidroquinazolina, perhidrocinnolina, perhidrobenzoxazol, perhidrobenzotiazol, perhidrobenzimidazol, perhidrocarbazol, perhidroacridina,

, 

(tropano) 

, 

ó

etc.

Los "radicales" en el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es)", representado por anillo D, tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 5 a 10 miembros" en el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 5 a 10 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es)", representado

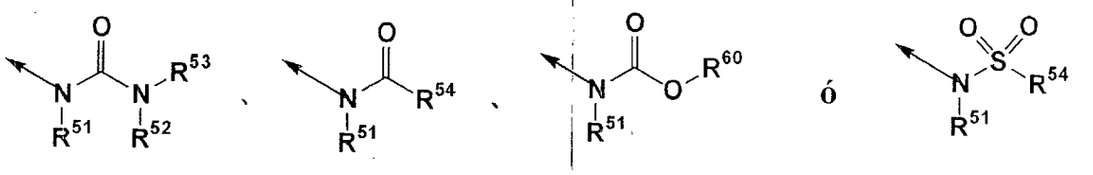
por anillo D, incluye, por ejemplo, un "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 5 a 10 miembros" entre el "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros", representado por anillo D, y ejemplos específicos del mismo, incluyen un anillo pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, tropano, etc.

El "grupo hidroxilo, que puede protegerse", representado por R^2, significa un "grupo hidroxilo", el cual puede protegerse con un "grupo protector" y el "grupo protector" del grupo hidroxilo incluye, por ejemplo, (1) un grupo C_{1-6} alquilo, que puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.), (c) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, bencilo, feniletilo, etc.) y (d) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, etc.; (2) un grupo C_{6-10} arilo, el cual puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (3) un grupo C_{7-12} aralquilo, el cual puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, etc.), (4) un grupo formilo, (5) un grupo C_{1-6} alquil-carbonilo, que puede tener 1 a 3 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por

ejemplo, un grupo acetilo, propionilo, etc.), (6) un grupo C_{6-10} aril-oxicarbonilo que puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, etc.), (7) un grupo C_{6-10} arilcarbonilo, el cual puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo benzoilo, naftilcarbonilo, etc.), (8) un grupo C_{7-12} aralquil-carbonilo, el cual puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro (por ejemplo, un grupo bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, etc.), (9) un grupo piranilo o furanilo, el cual puede tener 1 a 4 radical(es) seleccionados del grupo conformado por (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor, etc.), (b) un grupo C_{1-6} alquilo (por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, etc.), (c) un grupo C_{6-10} arilo (por ejemplo, un grupo fenilo, naftilo, etc.), (d) un grupo C_{7-12} aralquilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.) y (e) un grupo nitro, y (10) un grupo sililo, que es tri-sustituido por un grupo C_{1-4} alquilo o fenilo (por ejemplo, un grupo trimetilsililo, trietilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, etc.).

Los "radicales" en el "grupo amino que puede tener un radical(es)", representado por R^2, representan un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), $-SO_2R^{201}$, ó $=NR^{202}$, en donde R^{201} y R^{202} representan un grupo

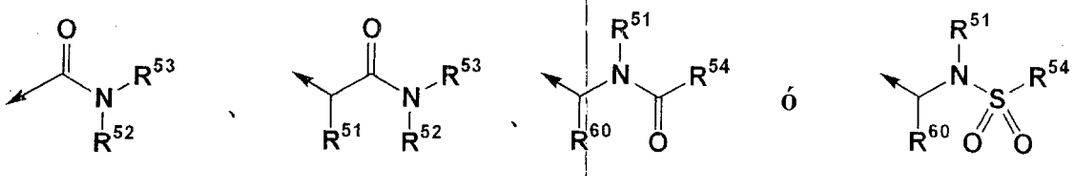
hidrocarburo que puede tener un radical(es). En esta solicitud, el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 2 del grupo amino pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos, cada radical puede ser el mismo o diferente. Más aún, el "grupo amino que puede tener un radical(es)" representado por R^2 representa



en donde la flecha representa una posición de unión al anillo D; R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54} cada uno independientemente representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), (4) un grupo C_{1-4} alcoxi que puede tener un radical(es), (5) un grupo fenoxi, que puede tener un radical(es), o (6) un grupo benciloxi que puede tener un radical(es); y R^{60} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es). En esta solicitud, el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" y el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)", cada uno tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" y el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. El "grupo C_{1-4} alcoxi" en el "grupo C_{1-4} alcoxi que puede tener un radical(es)" incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi. En esta solicitud, los "radicales" en el "grupo C_{1-4} alcoxi que puede tener un radical(es)", el "grupo fenoxi que puede tener un radical(es)" y el "grupo benciloxi que puede tener un radical(es)" incluyen, por ejemplo, "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}.

El "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" representado por R^2 tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente. Más aún, el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" representado por R^2 representa



en donde la flecha representa una posición de unión al anillo D; y R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} y R^{60} tienen el mismo significado que los descritos anteriormente.

El "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" representado por R^2 tiene el mismo significado que el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el

número de radicales es dos o más, cada radical puede ser el mismo o diferente.

El "grupo C_{1-4} alquilo" representado por R^6 incluye, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo.

El "grupo anillo aromático" en el "grupo anillo aromático que puede tener un radical(es) representado por R^{51}, R^{53}, R^{54} y R^{60} incluye, por ejemplo, un grupo carbocíclico o heterocíclico mono-, bi-, o tricíclico que tiene aromaticidad entre el "grupo hidrocarburo" del "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" y el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros" del "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" representado por R^{51}. El grupo carbocíclico mono-, bi- o tricíclico que tiene aromaticidad incluye, por ejemplo, un anillo benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno o antraceno. El grupo heterocíclico mono-, bi- o tricíclico que tiene aromaticidad incluye, por ejemplo, un anillo pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftilidina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, P-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, etc.

Los "radicales" en el "grupo anillo aromático que puede tener un radical(es)" representado por R^{51}, R^{53}, R^{54} y R^{60} tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}. Los radicales 1 a 10 pueden existir dondequiera que sea posible. Cuando el número de radicales es dos o más, cada radical

puede ser el mismo o diferente.

El "anillo" en el "anillo que puede tener un radical(es)" formado por R^1 junto con el radical del anillo A incluye, por ejemplo, un anillo 3,4-dihidro-1H-2,1,3-benzotiadiazina 2,2-dióxido, 1H-2,1,3-benzotiadiazina 2,2-dióxido, 1H-2,1,3-benzotiadiazin-4(3H)-ona 2,2-dióxido, 2,4(1H,3H)-quinazolinadiona, 3,4-dihidro-2(1H)-quinazolinona, 2(1H)-quinazolinona, 1-isoindolinona, 1H-isoindol-1-ona, 2,3-dihidro-1,2-benzisotiazol 1,1-dióxido, 1,2-benzisotiazol 1,1-dióxido, 3,4-dihidro-2H-1,2-benzotiazina 1,1-dióxido, 3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona, etc.

Los "radicales" en el "anillo que puede tener un radical(es)" formado por R^1 junto con el radical del anillo A tienen los mismos significados que los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o "un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}.

A menos que se mencione específicamente lo contrario, todos los isómeros están incluidos en la presente invención. Por ejemplo, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, alquileno, alquenileno y alquinileno incluyen grupos de cadenas recta y ramificada. Más aún, todos los isómeros debidos a un doble enlace, anillo y anillo fusionado (formas E-, Z-, cis- y trans), isómeros debidos a la presencia de carbono(s) asimétrico(s), etc. (formas R-, S, configuración α- y β, enantiómero y diastereómero), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D-, L-, d- 1-), un compuesto polar por separación cromatográfica (un compuesto más polar y un compuesto menos polar), compuestos de equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica están incluidos en la presente invención.

En la presente invención, el símbolo representa una configuración β y el símbolo representa una configuración α, y el símbolo

representa una configuración α, una configuración β o la mezcla de ellos. No existe limitación particular para la relación de la configuración α y la configuración β en la mezcla.

Sales:

Sales del compuesto presentado por fórmula (I) incluye todas las sales no tóxicas y sales farmacológicamente aceptables. Sales farmacológicamente aceptables son preferiblemente de baja toxicidad y solubles en agua. Ejemplos de sales apropiadas del compuesto de fórmula (I) son sales de metal alcalino (tal como potasio, sodio y litio), sales con metal alcalinotérreo (tal como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sales de tetrametilamonio y tetrabutilamonio), sales con amina orgánica (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y sales de adición de ácido [tales como sales de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato y nitrato) y sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato), etc.]. La sal del compuesto de la presente invención incluye también solvatos y solvatos con la sal de metal alcalino (térreo) ya mencionada, sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido. El solvato es preferiblemente de baja toxicidad y soluble en agua. Ejemplos de un solvato apropiado son solvatos con agua y con disolvente alcohólico (tal como etanol). Los compuestos de la presente invención se convierten en sales de baja toxicidad o sales farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos.

Más aún, la sal incluye una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario del compuesto presentado por fórmula (I) es el compuesto donde el nitrógeno de los compuestos representados por fórmula (I) se cuarternaliza por un grupo R^0 (el grupo R^0 es un grupo C_{1-8} alquilo

(por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, etc.; un grupo C_{1-8} alquilo sustituido por un grupo fenilo (por ejemplo, un grupo bencilo, feniletilo, etc.).

La sal incluye asimismo un N-óxido. El compuesto de la presente invención puede convertirse en un N-óxido por métodos conocidos. El N-óxido es el compuesto en donde el nitrógeno del compuesto representado por fórmula (I) se oxida.

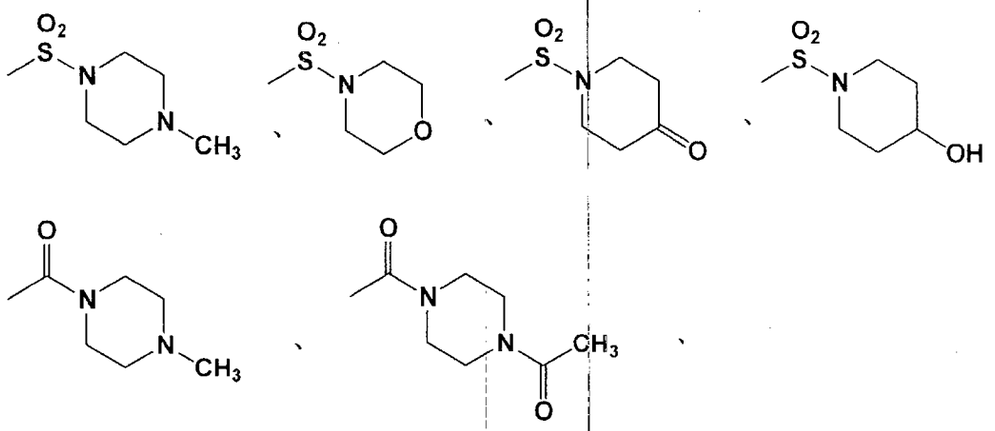
Profármacos:

Un profármaco del compuesto de fórmula (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) por reacción con una enzima, ácido gástrico, o similares en el organismo vivo. Por ejemplo, con respecto a un profármaco del compuesto de fórmula (I), cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo amino, compuestos en los cuales el grupo amino es, por ejemplo, acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo amino del compuesto de fórmula (I) es eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, *terc*-butilado, etc.); cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo hidroxilo, compuestos en donde el grupo hidroxilo es, por ejemplo, acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (I) es acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); y en los cuales el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los cuales el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) se transforma en etil éster etílico, fenil éster, carboximetil éster, dimetilaminometil éster, pivaloiloximetil éster, 1-{(etoxicarbonil)oxi}etil éster, ftalidil éster, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil éster, 1-{[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi}etil éster o metilamida). Esos compuestos pueden producirse *per se* mediante un

método conocido. El profármaco del compuesto de fórmula (I) puede ser o bien un hidrato o bien un no hidrato. Un profármaco del compuesto de fórmula (I) puede ser asimismo un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) bajo condiciones fisiológicas, como se describe en "Iyakuhin no kaihatsu, Vol. 7 (Bunshi-sekkei), pp. 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990". Y el compuesto de fórmula (I) puede marcarse también por un radioisótopo (tal como ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, etc,).

Se prefieren todas las definiciones representadas por R^1, X, Y, anillo A, anillo B, anillo D, y R^2 en la fórmula (I) en la presente invención. Todos los símbolos en cada grupo preferido enumerados a continuación tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

Como R^1 se prefiere, por ejemplo, $-N(R^{1A})SO_2-R^{1B}$, $-SO_2NR^{1C}R^{1D}$, $-S(O)_mR^{1G}$, $-CONR^{1H}R^{1J}$, $-NR^{1K}COR^{1L}$, $-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, $-N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, $-COR^{1GG}$, $-C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2-R^{1PP}$, $-C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, $-C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR1^{CCC}$, etc., más preferido es, por ejemplo $-SO_2NR^{1C}R^{1D}$, $-CONR^{1H}R^{1J}$, $-N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, $-COR^{1GG}$ etc. Preferidos como R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC} son, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es) o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), y un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno que puede tener un radical(es) formado por R^{1C} y R^{1D} junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, son también preferidos. R^{1H} y R^{1J} son preferiblemente grupos C_{1-6} alquilo y, más preferiblemente, grupos metilo y etilo. Particularmente preferido como R^1 es, por ejemplo, $-SO_2NHCH_2CH_2OCH_3$,



$-CONHCH_3$, $-CON(CH_3)_2$, $-NHSO_2NH_2$, etc.

Como X se prefiere, por ejemplo, un enlace, $-CR^7R^8-$, $-NR^9-$, -CO-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, ó $-C(=N-OR^{10})-$, etc. Más preferiblemente, X es un enlace, -O-, ó $-CH_2-$, etc. y, en particular, preferiblemente, X es -O-, etc.

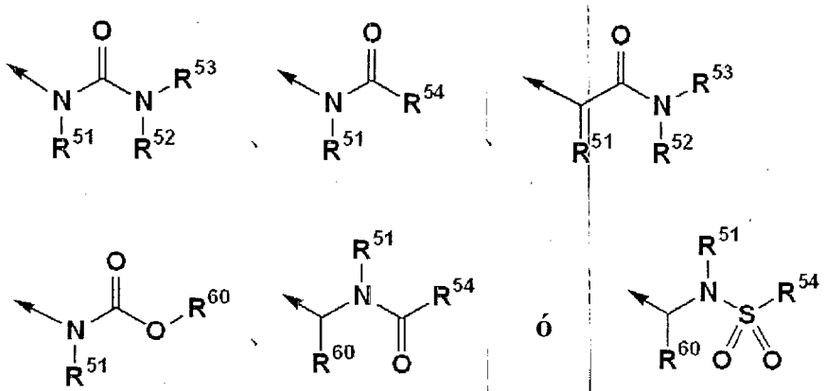
Como Y se prefiere, por ejemplo, metileno, etileno o propileno, etc. Más preferiblemente, Y es metileno, etileno. Muy preferiblemente, Y es metileno.

Preferiblemente, el anillo A o el anillo B es, por ejemplo, un "grupo carbocíclico o heterocíclico, de 5 a 10 miembros" (se refiere al grupo carbocíclico o heterocíclico, de 5 a 10 miembros, del grupo carbocíclico o hetrocíclico, de 3 a 15 miembros, descrito anteriormente), etc. Más preferiblemente es, por ejemplo, un "grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, de 5 a 10 miembros" (se refiere a un grupo carbocíclico o heterocíclico insaturado, de 5 a 10 miembros, del grupo carbocíclico o hetrocíclico, de 3 a 15 miembros, descrito anteriormente), etc. Más preferido es, por ejemplo, un anillo 5- ó 6-aromático tal como un anillo benceno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol o tiadiazol, etc. Muy preferido es, por ejemplo, un anillo benceno o piridina, etc. Preferiblemente, el anillo A o el anillo B no tiene un radical o se sustituye con un grupo hidrocarburo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo carboxi, un grupo alcanoilamida, etc. y, más preferiblemente, el anillo A o el anillo B no tiene un radical o se sustituye con un grupo hidrocarburo, un grupo alcoxi, un

átomo de halógeno, etc. y, muy preferiblemente, el anillo A o el anillo B no tiene un radical o se sustituye con un átomo de cloro, un grupo metilo, o un grupo metoxi, etc.

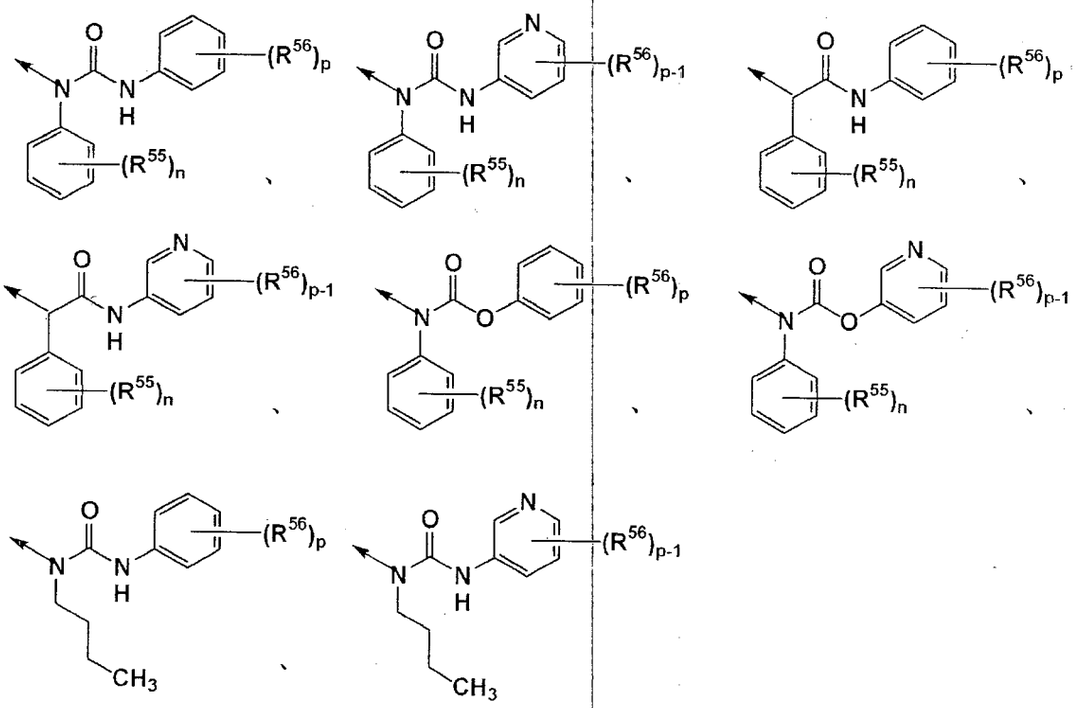
Preferiblemente, el anillo D es, por ejemplo, un "grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 5 a 10 miembros" (se refiere a un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 5 a 10 miembros, del grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, descrito anteriormente), etc. y, más preferido es, por ejemplo, un anillo tropano, pirrolidina, piperidina, azepano, o piperazina, etc. y, muy preferido es, por ejemplo, un anillo piperidina. Preferiblemente, el anillo D no tiene un radical o se sustituye por un grupo hidrocarburo, un grupo mono-C_{1-4} alquilamino o di-C_{1-4} alquilamino, etc. Más preferiblemente, el anillo D no tiene un radical.

Como R^2 se prefiere, por ejemplo, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es) o un grupo amino que puede tener un radical(es), etc. Como los "radicales" se prefieren el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)". Concretamente, se prefiere más como R^2, por ejemplo,



en donde la flecha representa una posición de unión al anillo D, cada R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54} y R^{60} tiene los mismos significados que los descritos anteriormente, etc., independientemente. Preferiblemente, R^{51}, R^{53}, R^{54} ó R^{60} es, por ejemplo, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es) ó un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que puede tener un radical(es), etc. Más preferido es, por ejemplo, un grupo C_{1-15} alquilo que puede tener un radical(es), un grupo aromático que puede tener un radical(es), un grupo bencilo que puede tener un radical(es), etc. Particularmente preferido es,

por ejemplo, un grupo butilo, un grupo propilo, un anillo benceno que puede tener un radical(es), un anillo piridina que puede tener un radical(es), un grupo bencilo que puede tener un radical(es), etc. R^{52} es preferiblemente un átomo de hidrógeno. Como R^2 se prefiere particularmente, por ejemplo,

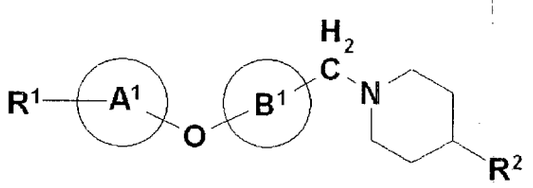


en donde R^{55} ó R^{56} representa los "radicales" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" o el "grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros que puede tener un radical(es)" definido en R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB}, y R^{1CCC}; n ó p es 0 a 5; p-1 es 0 a 4; y los demás símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente. En esta solicitud, R^{55} es preferiblemente un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor y, en particular, preferiblemente un grupo metilo, un átomo de cloro o un átomo de flúor. R^{56} es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo carbamoilo, o un grupo aminocarbonilo sustituido por un grupo C_{1-8} hidrocarburo, más preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, carbamoilo, o un grupo N-metilaminocarbonilo y, en particular, preferiblemente un átomo de flúor o un grupo carbamoilo; n ó p-1 es preferiblemente 0 a 2. Preferiblemente p es 0 a 3 y, más

preferiblemente, 2 a 3.

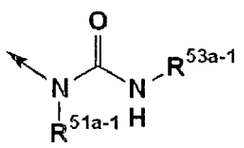
En la presente invención, se prefieren el compuesto representado por fórmula (I), incluida la combinación del grupo preferible ya descrito, y un anillo.

Por ejemplo, un compuesto en donde el anillo A y el anillo B representan un anillo benceno o piridina, que puede tener un radical(es) adicional(es), X es -O-, el anillo D es un anillo piperidina y Y es un grupo metileno, es decir, un compuesto representado por fórmula (Ia):



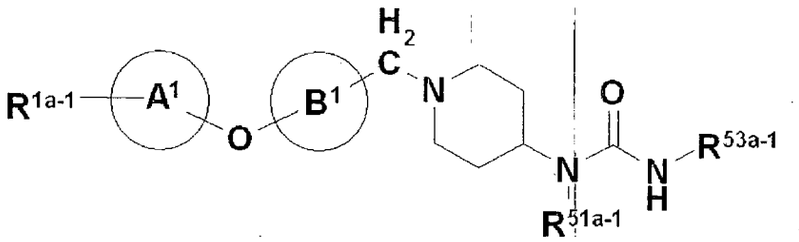
(Ia)

en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente; un compuesto en donde R^1 es $-CONR^{1H}R^{1J}$ ó $-COR^{1GG}$ [en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente.], anillo A y anillo B representan un anillo benceno o piridina, que puede tener un radical(es), X es -O-, anillo D es un anillo piperidina, Y es un grupo metileno, R^2 es



en donde la flecha representa una posición de unión a un anillo piperidina, R^{51a-1} es un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es) (el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es)" representado por R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54}"), R^{53a-1} es (1) un anillo benceno que puede tener un radical(es) (el "anillo benceno que puede tener un radical(es)" tiene el mismo significado que el "anillo benceno que puede tener un radical(es)" representado por R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54}), o (2) un anillo piridina que puede tener un radical(es) (el "anillo piridina que puede tener un radical(es)" tiene el mismo significado que el "anillo piridina que puede tener un radical(es)" representado por R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54}], es decir, un

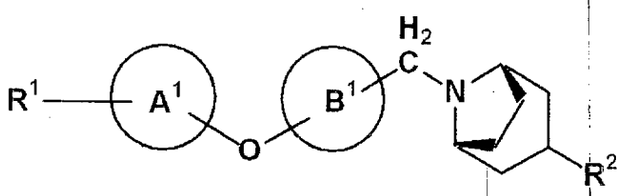
compuesto representado por fórmula (Ia-1):



(Ia-1)

en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente;

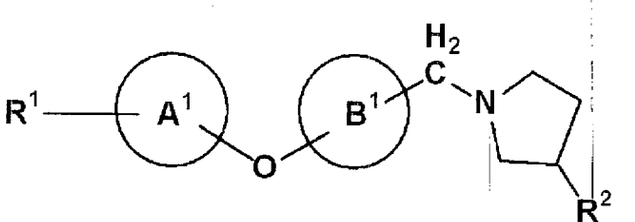
un compuesto en donde anillo A y anillo B representan un anillo benceno o piridina que puede tener un radical(es), X es -O-, el anillo D es un anillo tropano, y Y es un grupo metileno, es decir, un compuesto representado por fórmula (Ib):



(Ib)

en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente;

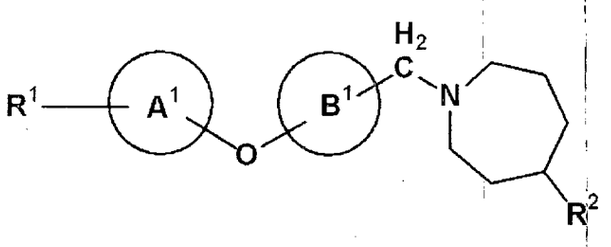
un compuesto en donde anillo A y anillo B representan un anillo benceno o piridina que puede tener un radical(es), X es -O-, anillo D es un anillo pirrolidina, y Y es un grupo metileno, es decir, un compuesto representado por fórmula (Ic):



(Ic)

en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente;

un compuesto en donde anillo A y anillo B representan un anillo benceno o piridina que puede tener un radical(es), X es -O-, el anillo D es un anillo azepano, y Y es un grupo metileno, es decir, un compuesto representado por fórmula (Id):



(Id)

en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que los descritos anteriormente, se prefieren sales, N-óxidos, solvatos o profármacos del mismo.

Se prefieren los compuestos descritos en los Ejemplos, sales, N-óxidos, solvatos o profármacos de los mismos. Más preferidos son N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil] metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida, N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-[1-({6-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea, N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea, N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea, N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida, N-(3-fluorofenil)-N-[1-({6-[4-(6-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N'-(6-metil-3-piridinil)urea, 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida, 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida, N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] fenil}ciclopropanosulfonamida, 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-

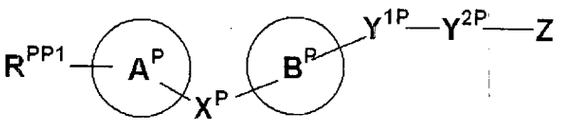
piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)bencenosulfonamida, 5-{[(1-{[6-(4-acetilfenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida, 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida, 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida, 5-({butil[1-({6-[4-(dimetilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida, 5-({butil[1-({6-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil} amino)-2,4-difluorobenzamida, ó 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil) amino]-2,4-difluorobenzamida, 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida, 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(4-morfolinilcarbonil) fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida, 5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]carbonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida, 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil) carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida, y 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil) carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(2-butin-1-il) carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,
sales, N-óxidos, solvatos y profármacos de los mismos, etc.

Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención:

El compuesto de la presente invención representado por fórmula (I) puede prepararse por métodos, que adecuadamente mejoran y combinan métodos conocidos, tales como los métodos descritos más adelante, métodos descritos en los Ejemplos o métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999). En cada método

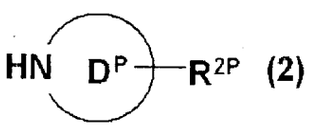
descrito más adelante, puede usarse un material de partida como sal del mismo. Un ejemplo de la sal incluye una sal de un compuesto de fórmula (I) descrita anteriormente.

Entre los compuestos representados por fórmula (I), un compuesto en donde un espaciador adyacente al anillo D es $-CH_2-$, -CO- ó $-SO_2-$ puede prepararse por alquilación, amidación o sulfonamidación de un compuesto representado por fórmula (1):



(1)

en donde Z es un grupo hidroxi o un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, etc.), Y^{1P} es un enlace o un espaciado que contiene 1 ó 2 átomos como cadena principal, Y^{2P} es $-CH_2-$, -CO- ó SO_2-, y R^{PP1}, X^P, anillo A^P y anillo B^P tienen los mismos significados que R^1, X, anillo A y anillo B respectivamente. Con la condición que un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo amino o un grupo mercapto en R^{PP1}, X^P, Y^{1P}, Y^{2P}, anillo A^P o anillo B^P pueden protegerse, si es necesario, con un compuesto representado por fórmula (2):



(2)

en donde R^{2P} y anillo D^P tienen los mismos significados que R^2 y D respectivamente. Con la condición que un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo amino o un grupo mercapto en R^{2P} o el anillo D^P pueden protegerse, si es necesario, seguido por el retiro del grupo protector.

La alquilación es bien conocida. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo), en la presencia de un [metal] alcalino (por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina, etc.); y en la presencia o ausencia de yoduro de sodio o yoduro de potasio a alrededor de 0 a 150°C.

La amidación es conocida. Por ejemplo, incluye el método

370

(1) mediante un haluro de acilo,

(2) mediante un anhídrido ácido mixto,

(3) usando un agente de condensación.

Estos métodos se explican a continuación.

(1) El método mediante un haluro de acilo puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) o sin un disolvente a alrededor de -20°C a temperatura de reflujo. Y, a continuación, el derivado de haluro de acilo obtenido puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) en la presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, etc.) a alrededor de 0 a 40°C. Como una alternativa, el derivado de haluro de acilo obtenido puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano) usando una solución acuosa alcalina (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio) a alrededor de -78 a 40°C.

(2) El método mediante un anhídrido ácido mixto puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido carboxílico con un haluro de acilo (por ejemplo, cloruro de pivaloilo, cloruro de p-toluenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo) o un derivado ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano) o sin un disolvente, en la presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina) a alrededor de 0 a 40°C. Y, a continuación, el derivado de anhídrido ácido mixto obtenido puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano), a alrededor de 0 a 40°C.

(3) El método que utiliza un agente de condensación puede llevarse a

cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico o tetrahidrofurano) o sin un disolvente, en la presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina o dimetilaminopiridina), usando un agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexil carbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, o anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (PPA)), en la presencia o ausencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), a alrededor de 0 a 40°C.

La reacción descrita en (1), (2) y (3) puede llevarse a cabo bajo un gas inerte (por ejemplo, argón, nitrógeno) y bajo una condición anhidra, con el fin de obtener un resultado preferible.

La sulfonamidación es bien conocida. Por ejemplo, puede llevarse a cabo haciendo reaccionar ácido sulfónico con haluro (por ejemplo, cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, pentacloruro fosforoso o tricloruro fosforoso) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano o *terc*-butil metil éter) o sin un disolvente a alrededor de -20°C a temperatura de reflujo. Y, a continuación, el derivado de haluro de sulfonilo obtenido puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico o tetrahidrofurano) en la presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, piridina, trietilamina, dimetilanilina o dimetilaminopiridina, etc.) a alrededor de 0 a 40°C.

El grupo protector del grupo carboxilo incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo alilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo tricloroetilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo fenacilo, etc.

El grupo protector de un grupo hidroxi incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo *terc*-

butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc.

El grupo protector de un grupo amino incluye un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

El grupo protector de un grupo mercapto incluye, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo metoxibencilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo difenilmetilo, un grupo acetilo (Ac), etc.

Con respecto al grupo protector para un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino y un grupo mercapto, no existe limitación particular a los ya indicados, en la medida en que sea un grupo capaz de retirarse en forma fácil y selectiva. Por ejemplo, una reacción de desprotección puede llevarse a cabo por un método mencionado en "T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc, 1999".

La reacción para retirar el grupo protector para un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo mercapto es conocida y sus ejemplos son los siguientes:

(1) una reacción de desprotección mediante reacción hidrolizante con un álcali;
(2) una reacción de desprotección bajo condiciones ácida;
(3) una reacción de desprotección mediante hidrogenólisis;
(4) una reacción de desprotección de un grupo sililo;
(5) una reacción de desprotección usando un metal; y
(6) una reacción de desprotección usando un complejo de metal.

Estos métodos se ilustrarán específicamente en la siguiente forma.

(1) Una reacción de desprotección usando un álcali se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 40°C usando un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario e hidróxido de calcio), un carbonato (tal como carbonato de sodio y carbonato de potasio), una solución acuosa o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahidrofurano y dioxano, etc.).

(2) Una reacción de desprotección bajo condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 100°C en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico) o una mezcla de los mismos (tal como bromuro de hidrógeno/ ácido acético) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol, etc.).

(3) Una reacción de desprotección mediante hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 200°C en una atmósfera de hidrógeno de presión ordinaria o presión elevada o en la presencia de formiato de amonio en la presencia de un catalizador (tal como paladio-carbón, negro paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino y níquel de Raney) en un disolvente (un éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dietílico; un alcohol tal como metanol y etanol; un benceno tal como benceno y tolueno; una cetona tal como acetona y metil etil cetona; un nitrilo tal como acetonitrilo; una amida tal como dimetilformamida; agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto que comprenda dos o más de los mismos).

(4) Una reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 40°C usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico miscible con agua (tal como tetrahidrofurano y acetonitrilo, etc.).

(5) Una reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 40°C con o sin ondas ultrasónicas en la presencia de polvo de zinc en un disolvente ácido (tal como ácido acético,

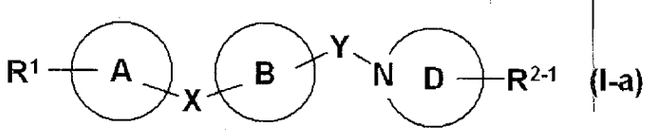
una amortiguador de pH 4.2 a 7.2 y una solución mixta de una solución de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano).

(6) Una reacción de desprotección usando un complejo de metal se lleva a cabo, por ejemplo, a alrededor de 0 a 40°C usando un complejo de metal [tal como tetrakistrifenilfosfina paladio (0), bis(trifenilfosfina) paladio (II) dicloruro, acetato de paladio (II) y tris(trifenilfosfina) cloruro de rodio (I)] en la presencia o ausencia de un agente fosfina (tal como trifenil fosfina) en la presencia de un agente atrapante (tal como hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina y pirrolidina), un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico) y/o una sal de ácido orgánico (tal como 2-etilhexanoato de sodio y 2-etilhexanoato de potasio) en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol), agua o un disolvente mixto de los mismos.

Aparte de las anteriores, la desprotección puede efectuarse igualmente, por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc., 1999.

Las personas expertas en el arte pueden entender fácilmente que el compuesto contemplado de la presente invención puede producirse fácilmente usando una apropiada entre estas reacciones de desprotección.

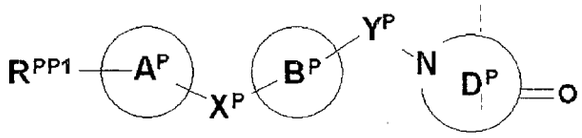
Entre los compuestos de la presente invención representados por fórmula (I), un compuesto en donde R^2 es un grupo amino que puede tener un radical(es), es decir, un compuesto representado por fórmula (I-a):



(I-a)

en donde R^{2-1} es un grupo amino que puede tener un radical(es), y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

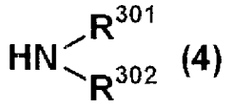
puede prepararse mediante aminación reductora de un compuesto representado por fórmula (3):



(3)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

y un compuesto representado por fórmula (4):



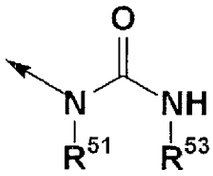
(4)

en donde R^{301} y R^{302} son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o tienen los mismos significados que los "radicales" del "grupo amino que puede tener un radical(es)" descrito anteriormente, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los ya descritos. Con la condición que un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo amino o un grupo mercapto en R^{301} ó R^{302} puede protegerse, si es necesario, seguido por el retiro del grupo protector.

La aminación reductora es bien conocida. Por ejemplo, puede llevarse a cabo con una gente reductor (por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio) a alrededor de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (por ejemplo, dicloroetano, diclorometano o dimetilformamida) en la presencia o ausencia de una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina), en la presencia o ausencia de ácido acético.

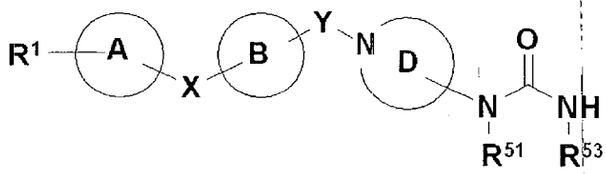
El retiro del grupo protector puede llevarse a cabo por el método descrito anteriormente.

Entre los compuestos de la presente invención representados por fórmula (I), un compuesto en donde R^2 es



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

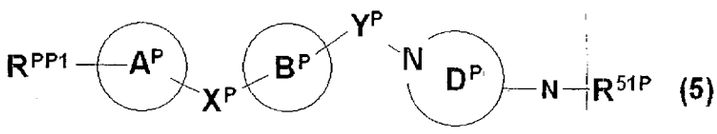
es decir, un compuesto representado por fórmula (I-d):



(I-d)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

puede prepararse por la siguiente reacción usando un compuesto representado por fórmula (5):



(5)

en donde R^{51P} tiene el mismo significado que R^{51} y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente. Con la condición que un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo amino o un grupo mercapto en R^{51P} puede protegerse, si es necesario,

y un compuesto representado por (6):

R^{53P}—COOH (6)

en donde R^{53P} tiene el mismo significado que R^{53} y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente. Con la condición que un grupo carboxi, un grupo hidroxi, un grupo amino o un grupo mercapto en R^{53P} puede protegerse, si es necesario,

seguido por el retiro del grupo protector.

La reacción es bien conocida. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tolueno o tetrahidrofurano) con una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina) a alrededor de 20 a 120°C en la presencia de azida de difenilfosforilo.

El retiro del grupo protector puede llevarse a cabo por el método descrito anteriormente.

Más aún, el compuesto representado por fórmula (I-d) puede prepararse mediante una reacción formadora de urea usando el compuesto representado por fórmula (5) y un compuesto representado por fórmula (7):

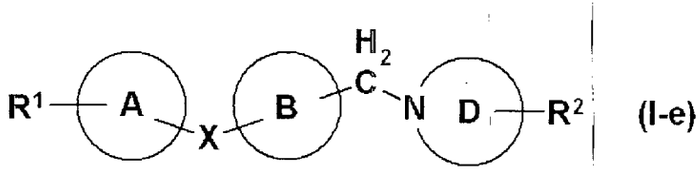
R^{53P}—NH_2 (7)

en donde el símbolo tiene el mismo significado que el descrito anteriormente, si es necesario, seguido por el retiro del grupo protector.

La reacción es bien conocida. Por ejemplo, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) en la presencia de trifosgeno con una base (por ejemplo, trietilamina) a alrededor de 0 a 40°C. Más aún, puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida) en la presencia de 1,1'-carbonil bis-1H-imidazol (CDI) con una base (por ejemplo, trietilamina o N-metilmorfolina) o sin una base a alrededor de 0 a 80°C.

El retiro del grupo protector puede llevarse a cabo mediante el método ya descrito.

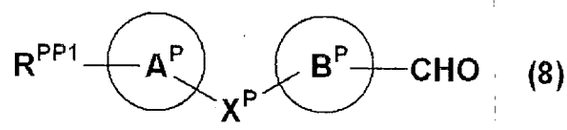
Entre los compuestos de la presente invención representados por fórmula (I), un compuesto en donde Y es un grupo metileno, es decir, un compuesto representado por fórmula (I-e):



(I-e)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

puede prepararse por aminación reductora de un compuesto representado por fórmula (8):



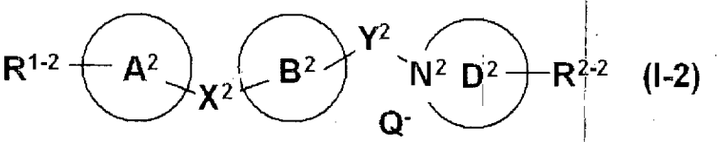
(8)

en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente,

y el compuesto representado por fórmula (2), si es necesario, seguido por el retiro del grupo protector.

La aminación reductora y el retiro del grupo protector pueden llevarse a cabo mediante el método descrito anteriormente.

Entre los compuestos representados por fórmula (I), un compuesto en donde por lo menos un átomo de nitrógeno es una sal de amonio cuaternario, es decir, un compuesto de fórmula (1-2):



(I-2)

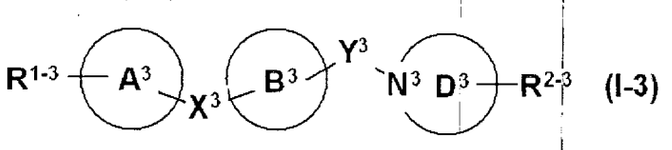
en donde R^{1-2}, R^{2-2}, X^2, Y^2, anillo A^2, anillo B^2 y anillo D^2 tienen los mismos significados que R^1, R^2, X,-Y, anillo A, anillo B y anillo D respectivamente, y N es un átomo de nitrógeno. Con la condición que por lo menos un átomo de nitrógeno es una sal de amonio cuaternario, y Q^- es un ión de halógeno, puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con los compuestos de formula (9):

R^0—Q (9)

en donde R^0 es un grupo C_{1-8} alquilo o un grupo C_{1-8} alquilo sustituido por un grupo fenilo, y Q es un átomo de halógeno.

Esta reacción es bien conocida, y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (acetona, dimetilformamida o metil etil cetona, etc.) a alrededor de 0 a 40°C.

Entre los compuestos de formula (I), un compuesto en donde por lo menos un átomo de nitrógeno es N-óxido, es decir, un compuesto de fórmula (I-3):



(I-3)

en donde R^{1-3}, R^{2-3}, X^3, Y^3, anillo A^3, anillo B^3 y anillo D^3 tienen los mismos significados que R^1, R^2, X, Y, anillo A, anillo B y anillo D respectivamente y N^3 es un átomo de nitrógeno. Con la condición que por lo menos un átomo de nitrógeno representa N-óxido, puede prepararse mediante oxidación de un compuesto de fórmula (I).

La oxidación es bien conocida y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, benceno, hexano o alcohol *terc*-butílico) en la presencia de un exceso de

reactivo oxidante (peróxido de hidrógeno, periodato de sodio, nitrito de acilo, perborato de sodio, ácido peroxidado (por ejemplo, ácido 3-cloroperbenzoico o ácido peracético, etc.), OXONE (denominación de marca, OXONE es una abreviatura de peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio o ácido crómico, etc.) a alrededor de 20 a 60°C.

El compuesto de la presente invención puede prepararse mediante estas reacciones o reacciones modificadas con parte de ellos.

Otros materiales de partida o compuestos utilizados como reactivos son bien conocidos y pueden prepararse fácilmente por combinación de métodos conocidos, por ejemplo los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Willey & Sons Inc, 1999) o Elmer J. Rauckman et al., J. Org. Chem., Vol. 41, No. 3, 1976, p564-565, etc.

En cada reacción de la especificación, las reacciones con calentamiento, como será evidente a las personas expertas en el arte, pueden llevarse a cabo con baño de maría, baño de aceite, baño de arena y microondas.

En cada reacción de la especificación, puede utilizarse un reactivo de fase sólida soportado en un polímero (por ejemplo, polistireno, poliacrilamida, polipropileno o polietilen glicol, etc.).

En cada reacción de la especificación, los productos obtenidos pueden purificarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede llevarse a cabo mediante destilación a presión atmosférica o reducida, mediante cromatografía líquida de alta resolución con gel de sílice o silicato de magnesio, mediante cromatografía de capa fina, mediante una resina de intercambio iónico, mediante una resina secuestrante, mediante cromatografía en columna, mediante lavado o recristalización. La purificación puede realizarse después de cada reacción o después de varias reacciones.

En una reacción que utiliza una resina de polistireno de la especificación, los productos obtenidos pueden purificarse mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede llevarse a cabo

lavándolos con un disolvente (dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.) más de una vez.

Toxicidad

La toxicidad del compuesto representado por fórmula (I), la sal, el N-óxido o el solvato, o el profármaco del mismo (denominado en lo sucesivo "el compuesto de la presente invención") es muy baja y, por lo tanto, puede considerarse seguro para uso farmacéutico.

Aplicación a productos farmacéuticos

Los compuestos de la presente invención poseen una actividad antagonista contra el receptor de quimiocina, especialmente CCR5, en animales incluido el humano, especialmente el humano, de modo que son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con CCR5, por ejemplo, enfermedades inflamatorias (asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria tales como colitis ulcerosa, etc.;) enfermedades inmunológicas (enfermedades autoinmunitarias, rechazo en transplantes de órganos (rechazo de un órgano sólido, rechazo de injerto de células de islotes pancreáticos en el tratamiento de diabetes, GVHD (enfermedad de injerto contra anfitrión - *graft-versus-host disease*)), etc.); inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple, etc.; enfermedades infecciosas (infección con virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, infección con RSV, etc.); enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.); enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis, lesión por reperfusión isquémica, etc.); síndrome disneico agudo, choque que acompaña la infección bacteriana, diabetes sacarina, metástasis de cáncer y similares.

El hecho que el compuesto de la presente invención tenga antagonismo contra CCR5 se demuestra, por ejemplo, por el siguiente experimento. La operación total se basa en ingeniería genética básica para preparar células

que expresan genes en forma muy marcada, y se utilizan métodos ordinarios. Además, en el método de análisis de la presente invención, con el fin de evaluar el compuesto de la presente invención, se mejora la exactitud y/o la sensibilidad del análisis, como se describe a continuación. Los métodos experimentales detallados se muestran seguidamente.

(1) Evaluación de la actividad antagonista del compuesto de la presente invención contra CCR5

El hecho que el compuesto de la presente invención tenga antagonismo contra CCR5 se demuestra llevando a cabo el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa No. 2004-256531 o la prueba de inhibición sobre la unión de RANTES, MIP-1α ó MIP-1β a CCR5 (actividad de la quimiocina para inducir un aumento transitorio del ión Ca).

Las células CHO que sobreexpresan establemente el CCR5 humano, así establecidas (células CHO/CCR5) se suspenden en medio Ham's F-12 que contiene FBS (10%) y se siembran con una densidad de 3.5 x 10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Un día después de cultivar a 37°C, se descarta el sobrenadante del cultivo, y se dispensan medio Ham's F-12 (que contiene Fura-2AM (5 μM), Probenecid (2.5 mM) y HEPES (20 mM; pH 7.4)) en porciones de 80 μL/pocillo para llevar a cabo 1 hora de incubación a 37°C bajo condiciones de oscuridad. Luego de lavar dos veces 1x con solución Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4), se dispensa la misma solución en porciones de 100 μL/pocillo. Cada uno de los compuestos de prueba se agrega a las células CHO/CCR5 incorporada en Fura-2AM y, 3 minutos después, se agrega un ligando CCR5 humano recombinante (RANTES, MIP-1α ó MIP-1β) (PeproTech) diluido 1x con solución Hanks/HEPES (20 mM; pH 7.4) a una concentración final (Rantes: 10 nM; MIP-1α: 30 nM; MIP-1β: 30 nM). El aumento transitorio de la concentración Ca^+ intracelular, inducida por el ligando CCR5 humano, se mide usando un detector de Ca^{2+} para uso de 96 pocillos (Hamamatsu Photonics), y se determina un índice de inhibición (%) del compuesto de prueba mediante la siguiente fórmula.

Índice de Inhibición = [(Ec - Ea)/Ec] x 100

Ec: valor medido de aumento transitorio de Ca^{2+} por el ligando CCR5

Ea: valor medido de aumento transitorio de Ca^{2+} por el ligando CCR5, cuando se agrega un compuesto de prueba.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibitoria de la migración celular en animales incluido el humano, especialmente el humano, de modo que son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades inflamatorias (asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria tales como colitis ulcerosa, etc.;) enfermedades inmunológicas (enfermedades autoinmunitarias, rechazo en transplantes de órganos (rechazo de un órgano sólido, rechazo de injerto de células de islotes pancreáticos en el tratamiento de diabetes, GVHD (enfermedad de injerto contra anfitrión - *graft-versus-host disease*)), etc.); inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple, etc.; enfermedades infecciosas (infección con virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, infección con RSV, etc.); enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.); enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis, lesión por reperfusión isquémica, etc.); síndrome disneico agudo, choque que acompaña la infección bacteriana, diabetes sacarina, metástasis de cáncer y similares.

El hecho que el compuesto de la presente invención posea la actividad inhibitoria de migración celular se demuestra, por ejemplo, mediante el siguiente experimento. La operación total se basa en ingeniería genética básica para preparar células que expresan genes en forma muy marcada, y se utilizan métodos ordinarios. Además, en el método de análisis de la presente invención, con el fin de evaluar el compuesto de la presente invención, se mejora la exactitud y/o la sensibilidad del análisis, como se describe a continuación. Los métodos experimentales detallados se muestran seguidamente.

(2) Prueba de migración de la célula que expresa el CCR5 humano (célula hCCR5-Ba/F3) de los compuestos de la presente invención

Se examinó el efecto de un compuesto de prueba sobre la capacidad de migración de la célula Ba/F3 que expresa el CCR5 humano contra RANTES, MIP-1α ó MIP-1β. En primer lugar, 0.3 mL de medio que contenía 0 ó 3 nM quimiocina (RANTES, MIP-1α ó MIP-1β) se agregan respectivamente al pocillo inferior de una placa de 96 pocillos Chemo T x 96 (Neuro Probe). Seguidamente se pone un filtro (tamaño de poro: 5 μm) y se agrega a 65 μL una solución de mezcla (1 x 10^5 células/pocillo) del compuesto de prueba y la célula CCR5-Ba/F3 preparada de antemano. El compuesto de prueba a agregarse se prepara diluyéndolo con medio que contiene 0.1% DMSO para dar una concentración final en el filtro de 0, 0.01, 0.03, 0.1 ó 0.3 μM. Estas células se cultivan en un incubador CO_2 (37°C, 5% CO_2, humedad relativa: 95%) durante 3 horas, y luego se eliminan el medio y las células no migradas en el filtro. Posteriormente se retira el filtro, se centrifuga la microplaca (1.500 rpm, 10 minutos, temperatura de la sala) y se elimina el sobrenadante por decantación. Las células en la microplaca se suspenden en 100 μL de amortiguador de fosfato (PBS), y una porción de 1/10 de la misma se diluye aún más con 90 μL de PBS, se traslada a una placa blanca para análisis de fluorescencia, y se utiliza como muestra de análisis para los números de células migradas (final: 100 μL/pocillo).

Enseguida se agrega reactivo Cell Titer-Glo (marca registrada, Promega), que se había preparado previamente a temperatura de la sala, a la citada muestra de análisis para determinar los números de células migradas (100 μL/pocillo), seguido por un mezclado suave (300 rpm, 2 minutos con IKA-SCHUTTLER MTS4) para desintegrar las células mediante lisis, la mezcla se incuba a temperatura de la sala durante 10 minutos, y se mide la fluorescencia con un CONTADOR WALLAC ARVO SX 1420 MULTILABEL (marca registrada, Perkin Elmer) (detección por conteo/segundo).

Los números de células migradas (números de células que se precipitan naturalmente - *naturally falling cell numbers*) con una concentración de quimiocina de 0 nmol/L se usaron como fondo, y se calcula el índice de inhibición del compuesto de prueba contra el grupo de control 0.1% DMSO.

El índice de inhibición de la migración (%) del compuesto de prueba se calcula por la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de Inhibición} = \frac{(Ec\text{-}Ea)}{Ec} \times 100$$

Ec: (valor medido de fluorescencia con la adición de 0.1 % DMSO)

- (valor medido de fluorescencia de las células que se precipitan naturalmente)

Ea: (valor medido de fluorescencia con la adición del compuesto de prueba)

- (valor medido de la fluorescencia de las células que se precipitan naturalmente)

(3) Prueba de migración de células PBMC humanas de los compuestos de la presente invención

Preparación de PBMC (células mononucleares de sangre periférica)

Sangre venosa humana (50 mL), recogida usando una jeringa con heparina sódica (concentración final: 10 U/mL, inyección de heparina sódica 1.000 U/mL, Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.) se almacenó en un tubo cónico de propileno de 50 mL. A un tubo Lymphoprep (NYCOMED PHARMA, Cat. No. 1019818), se agregaron 16.5 mL de DPBS (-) (GIBCO, Cat. No. 14190-136) y una muestra de sangre, se agitaron varias veces, luego se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos a temperatura de la sala. Alrededor de 7 mL de fase PBMC (fase central) se recogieron en 50 mL de un tubo cónico de polipropileno utilizando una pipeta Pasteur, y se agregó DPBS (-) a una concentración final (50 mL), luego se centrifugaron a 1.200 rpm durante 10 minutos a temperatura de la sala.

Luego de retirar el sobrenadante, el residuo se disolvió nuevamente con 50 mL de DPBS (-). La suspensión de células se centrifugó a 1.500 rpm durante 3 minutos a temperatura de la sala. Se retiró el sobrenadante, luego se agregaron 3 mL de amortiguador de hemólisis (0.8% NH_4Cl, 0.1% $KHCO_3$, 1 mmol/L EDTA) para suspender suficientemente, luego se dejaron 2 minutos a temperatura de la sala. La suspensión se adicionó con 30 mL de DPBS (-), se centrifugó a 1.500 rpm durante 3 minutos a temperatura de la sala. Se retiró el sobrenadante para producir PBMC.

Cultivo de PBMC humana

Luego de cubrir una placa de 24 pocillos con anticuerpo CD3 anti-humano OKT3 (Janssen Pharmaceutical K.K., 1 μg/mL) de un día para otro a 4°C, se bloqueó con medio de cultivo (RPMI 1640 (GIBCO, Cat. No. 11875-085), 10% FBS (GIBCO, Cat. No. 112318-028), 1% PSF (GIBCO, Cat. No. 15240-096)) en 30 minutos a 37°C. PBMC humana preparada se sembró en la placa recubierta con OKT3 (2 x 10^6 células/pocillo), se cultivó durante unos pocos días a 37°C. Se recogió PBMC, y se sembró en la placa no cubierta con OKT3 (2 x 10^6 células/pocillo) en la presencia de IL2 humana (5 ng/mL), luego se cultivó. La PBMC se subcultivó cada uno o dos días.

Análisis de la expresión de CCR5 humano usando FACS

A continuación se agregaron 10 μL de anticuerpo CCR5 anti-humano marcado con FITC (2D7) (BD Pharmingen, Cat. No. 555992) y anticuerpo CD45RO anti-humano marcado con PE (BD Pharmingen, Cat. No. 347967) a la PBMC humana cultivada en 1 x 10^6 células, la mezcla se agitó 15 minutos o se dejó 30 minutos sobre hielo, luego se le agregó DPBS (GIBCO) y se lavó. Las células se suspendieron con 500 μL de DPBS, luego se midió la intensidad de la fluorescencia usando FACS.

Experimento ***in vitro*** de la migración celular

50 μL de 5 x 10^5 células de una suspensión de PBMC humana (medio de cultivo) y 50 μL de la solución del compuesto de prueba (0-2 μmol/L: doble concentración de una concentración final) se agregaron al posillo superior de transwell (coster), y 300 μL de 60 nmol/L de de la MIP-1β

humana (Pepro tech, Cat.No. 300-09) y 300 μL de una doble concentración de la solución del compuesto de prueba se agregaron a un pocillo inferior. Se preparó de tal modo que la concentración de DMSO en el pocillo superior fuera de 0.01%. La solución se incubó 1.5 horas en la atmósfera de gas dióxido de carbono (37°C, 5% CO_2, grado de humedad: 95%). Luego de aspirar el disolvente del pocillo superior, se agregaron 100 μL de 20 μmol/L de EDTA /DPBS (-), y se incubó 30 minutos a 4°C, luego se centrifugó a 1.500 rpm durante 5 minutos. 100 μL de la solución se transfirieron a una placa blanca de 96 pocillos para análisis de fluorescencia del pocillo inferior mediante pipeta, se midió una cantidad de células usando Celltiter Glo (Promega) (una medida de ATP), se determinó el índice de inhibición de la migración celular por la siguiente fórmula. Se determinó el valor de IC_{50} del índice de inhibición de la migración celular de cada concentración. El valor fue un valor promedio (n=3).

Índice de Inhibición de Migración Celular = [(Ea - Ec)/(Eb - Ec)] x 100

Ea: valor medido cuando se agrega un compuesto de prueba

Eb: valor medido cuando no se agrega compuesto de prueba (0.01% en DMSO), sino únicamente DMSO

Ec: valor medido cuando no se agrega compuesto de prueba (0.01% en DMSO), sino únicamente DMSO sin adición de ligando al pocillo inferior

El hecho que el compuesto de la presente invención tenga el efecto inmunosupresor se demuestra, por ejemplo, por el siguiente experimento. La operación total se basa en la técnica básica, y se utilizan los métodos ordinarios. Además, en el método de análisis de la presente invención, con el fin de evaluar el compuesto de la presente invención, se perfecciona la exactitud y/o la sensibilidad del análisis, como se describe a continuación. Los métodos experimentales detallados se ilustran a renglón seguido.

(4) Efecto inmunosupresor, en un modelo de transplante renal en monos cynomolgus, del compuesto de la presente invención

Monos cynomolgus (peso corporal: 3-4.5 kg) que eran ABO-compatibles, diferentes en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), más específicamente, combinaciones donante (macho) no compatible por MLR (***mixed lymphocyte reaction***) - receptor (uno de los dos sexos) se sometieron a nefrectomía bilateral con implantación subsiguiente de un riñón alogénico de un animal donante seleccionado. Sustancias de prueba (un compuesto de la presente invención y/o un agente inmunosupresor) se administraron diariamente a partir del día 1 (el día anterior al transplante) hasta el día anterior a la definición del rechazo. Se evaluó la eficacia comparando el período de supervivencia del riñón transplantado.

El compuesto de la presente invención se administró en combinación con un agente inmunosupresor subterapéutico disponible en el mercado (ciclosporina, sirolimus, y/o tacrolimus). Se demostró la eficacia comparando con la administración de un agente inmunosupresor únicamente.

El compuesto de la presente invención se administró, por ejemplo, *per os* (po), dos veces al día con un nivel posológico de 3, 10 ó 30 mg/kg.

Por ejemplo, la presencia del rechazo se sospechaba si aumentaban los niveles de creatinina sérica. En particular, el rechazo del transplante de riñón se definió como un aumento en los niveles de creatinina sérica a 8 mg/dL.

El compuesto de la presente invención posee excelente solubilidad y absorbabilidad. Además, el compuesto de la presente invención tiene una débil actividad inhibitoria contra la enzima metabolizante del fármaco. Éstas son las propiedades físicas, químicas y farmacéuticas requeridas por los medicamentos, y el compuesto de la presente invención posee las condiciones adecuadas a un medicamento excelente [Ref. (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co.)].

Puede evaluarse que el compuesto de la presente invención es útil

como medicamento mediante varios métodos experimentales descritos a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos Biológicos, y métodos apropiadamente perfeccionados. Puede también evaluarse fácilmente que el compuesto de la presente invención posee propiedades farmacocinéticas excelentes tales como duración de la semivida sérica, estabilidad en el tracto gastrointestinal, absorción de preparaciones orales, biodisponibilidad, etc., mediante métodos bien conocidos, por ejemplo, un método descrito en "Yakubutsu bioavailability (Hyouka to kaizen no kagaku), July 6, 1998, Gendaiiryou-sha", etc.

(5) Experimento de evaluación de la toxicidad del compuesto de la presente invención

(i) Prueba de toxicidad aguda en rata

El compuesto de prueba se administra a ratas Crj:CD (SD) mediante dosis intravenosa única o administración oral única. La toxicidad puede evaluarse por contraste con el valor sin adición del compuesto de prueba. La evaluación básica de la toxicidad puede realizarse, por ejemplo, mediante observación de estado de desempeño o actividad locomotora, etc.

(ii) Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención contra la corriente hERG I_{Kr}

De acuerdo con el informe de Zou *et al.*, (Biophys. J., Vol. 74, 230-241 (1998)), usando células HEK293 sobreexpresadas del gen humano relacionado con ether-a-go-go-related (hERG), se mide mediante registro por la técnica *patch-clamp* la corriente de cola máxima de la corriente hERG I_{Kr} inducida por el pulso de despolarización, seguido por pulso de repolarización. El porcentaje de variación (índice de inhibición) se calcula comparando la corriente de cola máxima en el período transcurrido entre antes de la adición del compuesto de prueba y 10 minutos después. El efecto del compuesto de prueba contra la corriente hERG I_{Kr} puede evaluarse por el índice de inhibición.

(iii) Evaluación de la actividad del compuesto de la presente invención contra la fosfolipidosis

De acuerdo con el informe de Kasahara *et al.*, Toxicol. Sci., 90, 1330-141 (2006)) y el informe de Narita *et al.*, (documento anexo "In Vitro Phospholipidosis Detection System using Fluorescent Labelling Phospholipid Analogue", Research Result Presentation Meeting of the Project for Promotion of Multidisciplinary Human Science Research Such As Drug Discovery), puede evaluarse fácilmente la actividad del compuesto de la presente invención contra la fosfolipidosis.

(6) Prueba de estabilidad en el microsoma de hígado del mono

Puede demostrarse que los compuestos de la presente invención tienen estabilidad metabólica mediante los siguientes experimentos, por ejemplo.

A una solución de 100 mmol/L de amortiguador de fosfato (pH 7.4, que se preparó de 100 mmol/L de solución acuosa de fosfato dipotásico y 100 mmol/L de solución acuosa de fosfato dihidrógeno de potasio) se agregaron microsoma de hígado de mono (concentración final: 1 mg/mL) y un compuesto de prueba (concentración final: 5 μmol/L) y la solución de mezcla se pre-incubó durante 5 minutos. A la solución de mezcla se agregó un sistema generador NADPH (13 mmol/L β-$NADP^+$ (concentración final: 1.3 mmol/L), 33 mmol/L G-6-P (concentración final: 3.3 mmol/L), 10 U/mL G-6-P DH (de levadura) (concentración final: 0.4 U/mL), y 33 mmol/L de solución de cloruro de magnesio (concentración final: 3.3 mmol/L)). Mientras la mezcla se incubaba a 37°C, se tomaron 100 μL de la solución de reacción 0 y 30 minutos después del inicio, y se agregó a acetonitrilo (2 mL) para terminar la reacción (n=2). Luego de agregar solución estándar interno, la solución de mezcla se agitó, luego se centrifugó a 3.000 rpm durante 5 minutos. Se mezclaron 100 μL del sobrenadante resultante con 100 μL de fase móvil A y, posteriormente, se analizó mediante LC/MS/MS.

Las condiciones de LC/MS/MS para el análisis de indican a continuación.

390

Condiciones LC:

Columna: XTerra RP8 3.5 um (2.1 mmID x 50 mm) (Waters Corporation)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil A: 5 mmol/L solución de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo (80/20, V/V)

Fase móvil B: 5 mmol/L solución de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo (20/80, V/V)

Temperatura de la muestra: 4°C

Volumen de inyección de la muestra: 5 µL

Tiempo de análisis: 10 minutos

Composición de las fases móviles y caudal:

Tabla 1

Tiempo (min)	Caudal (µL/min)	A (%)	B (%)
0.00	300	95.0	5.0
1.00	300	95.0	5.0
1.10	300	5.0	95.0
5.00	300	5.0	95.0
5.10	300	95.0	5.0
10.00	300	95.0	5.0

Condiciones MS/MS:

Equipo de medición: API3000 (AB/MDS SCIEX)

Método de ionización: Ionización por Electrospray (ESI, Positiva)

El ión de monitoreo apropiado se seleccionó para cada muestra.

La relación residual del antimetabolito (***"unmetabolite"***) (%) del compuesto de prueba en el microsoma de hígado de mono se determinó por la siguiente fórmula.

La relación residual del antimetabolito (%)

= (concentración del compuesto de prueba a 30 minutos)
/(concentración del compuesto de prueba a 0 minutos) x 100

(7) Prueba farmacocinética en la sangre del mono

Mediante los siguientes experimentos puede demostrarse que los compuestos de la presente invención poseen excelentes propiedades farmacocinéticas en la sangre, por ejemplo.

Se pesaron cada uno de cinco compuestos de prueba, y se disolvieron en Soltol (marca registrada; BASF Takeda Vitamins Ltd.)/propilen glicol = 7/3 calentado a 50°C para obtener 5 mg/mL de solución. Se pesaron cantidades iguales de cada cinco muestras, se mezclaron y luego se diluyeron con agua destilada para inyección durante cinco minutos para elaborar una solución para administración oral. La solución para administración oral (1 mg/kg) se aplicó con una sonda gástrica al mono (macho, Hamri Co., Ltd) (n=3). La administración se realizó en ayunas, pero los animales tenían libertad de tomar agua. Se tomaron muestras de sangre de 1 mL de la vena cefálica superficial, utilizando una jeringa heparinizada, 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. Las muestras recogidas se almacenaron sobre hielo, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos para obtener el plasma. El plasma se almacenó a -20°C. La muestra de plasma almacenada a -20°C se disolvió, seguidamente se agregaron 100 μL de la solución resultante por solución estándar interno y acetonitrilo (2 mL), se agitaron, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante resultante se secó con un concentrador centrífugo. El residuo se redisolvió en100 μL de fase móvil A y, a continuación, se analizaron mediante LC/MS/MS 40 μL de la solución resultante.

Las condiciones de LC/MS/MS para el análisis se indican a continuación.

392

Condiciones LC:

Equipo de medición:	Waters 2790 (Waters)
Columna:	YMC-Pack MB-ODS 5 um (2.1 mmID x 50 mm) (YMC)
Temperatura de la columna:	Temperatura de la sala
Caudal	200 μL/min
Fase móvil:	20 mmol/L solución de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo (1/1)

Condiciones MS/MS:

Equipo de medición:	QUATTRO Ultima (Micromass)
Método de ionización:	ES+
Voltaje capilar:	3.20 kV
Temperatura de la fuente:	150°C
Temperatura de desolvatación:	250°C
Multiplicador:	650 V

Se seleccionó el monitoreo apropiado para cada muestra.

La transición de la concentración plasmática del compuesto de prueba en el mono se analizó mediante el método analítico no compartimental usando WinNonlin 4.0.1 (Pharsight), y se calculó el AUC.

(8) Medición de la biodisponibilidad (BA) de los compuestos de la presente invención

Mediante los siguientes experimentos puede demostrarse que los compuestos de la presente invención poseen excelente biodisponibilidad, por ejemplo.

El compuesto de prueba se pesó y se disolvió en 30%HP-β-CD (marca registrada; Mitsubishi Corporation) para elaborar 1 mg/mL de solución para administración intravenosa. El compuesto de prueba se pesó y se disolvió en Soltol (marca registrada; BASF Takeda Vitamins Ltd.) / propilen glicol

= 7/3 calentado a 50°C para obtener 3 mg/mL de solución, luego se diluyó con agua destilada para inyección cinco veces para elaborar una solución para administración oral. La solución para administración intravenosa (1 mg/kg) se aplicó al mono cynomolgus (macho, Hamri Co., Ltd) a través de la vena cefálica superficial en una sola dosis intravenosa (n=3). La solución para administración oral (3 mg/kg) se aplicó mediante sonda gástrica al mono cynomolgus (macho, Hamri Co., Ltd) (n=3). La administración se realizó en ayunas, pero los animales tenían libertad de tomar agua. Se tomaron muestras de sangre de 1 mL de la vena cefálica superficial, utilizando una jeringa heparinizada, 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración. Las muestras recogidas se almacenaron sobre hielo, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos para obtener el plasma. El plasma se almacenó a -20°C. La muestra de plasma almacenada a -20°C se disolvió, seguidamente se agregaron 100 µL de la solución resultante por solución estándar interno y acetonitrilo (2 mL), se agitaron, se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 minutos. El residuo se redisolvió en100 µL de fase móvil A y, a continuación, se analizaron mediante LC/MS/MS 40 µL de la solución resultante.

Las condiciones de LC/MS/MS para el análisis se indican a continuación.

Condiciones LC:

Equipo de medición:	Waters 2790 (Waters)
Columna:	YMC-Pack MB-ODS 5 µm (2.1 mmID x 50 mm)
Temperatura de la columna:	temperatura de la sala
Caudal:	200 µL/min
Fase móvil:	20 mmol/L solución de acetato de amonio acuoso/acetonitrilo (1/1)

394

Condiciones MS/MS:

Equipo de medición:	QUATTRO Ultima (Micromass)
Método de ionización:	ES+
Voltaje capilar:	3.20 kV
Temperatura de la fuente:	150°C
Temperatura de desolvatación:	250°C
Multiplicador:	650 V

Para cada muestra se seleccionó el monitoreo apropiado.

La transición de la concentración plasmática del compuesto de prueba en el mono se analizó mediante el método analítico no compartimental usando WinNonlin 4.0.1 (Pharsight), y se calculó el AUC.

La BA se determinó mediante la siguiente fórmula.

$BA\ (\%) = (AUC_{p.o.}/Dosis_{p.o.})/(AUC_{i.v.}/Dosis_{i.v.}) \times 100$

$AUC_{p.o.}$: AUC cuando se administra oralmente un compuesto de prueba

$Dosis_{p.o.}$: Cantidad del compuesto administrado oralmente

$AUC_{i.v.}$: AUC cuando se administra por vía intravenosa un compuesto de prueba

$Dosis_{i.v.}$: Cantidad del compuesto administrado por vía intravenosa

Los métodos de medición ya citados (1) a (8) no se limitan al método anterior, pudiéndose utilizar métodos ordinarios basados en una técnica básica.

Para el propósito ya descrito, normalmente los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera sistémica o local, usualmente mediante administración oral o parenteral.

Las dosis a administrarse de determinan dependiento, por ejemplo, de la edad, peso corporal, los síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. En el adulto humano, las dosis por individuo van generalmente de 1 mg a 1.000 mg, para administración oral, hasta varias veces al día, y de 1 mg a 100 mg, para administración parenteral (preferiblemente administración intravenosa), hasta varias veces

al día, o administración continua de 1 a 24 horas al día a través de la vena.

Como ya se mencionó, las dosis a usarse dependen de varios factores. En consecuencia, hay caso en los que pueden emplearse dosis mayores o menores de los rangos anteriormente especificados.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por ejemplo, en formas sólidas para administración oral, formas líquidas para administración, inyecciones, linimentos o supositorios para administración parenteral.

Las formas sólidas para administración oral incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos. Las cápsulas incluyen tanto cápsulas duras como cápsulas blandas.

En tales formas sólidas, uno o más de los compuestos activos pueden mezclarse con excipientes (tales como lactosa, mannitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), aglutinantes (tales como hidroxipropilcelulosa, polivinil pirrolidona o aluminato de metasilicato magnesio), desagregantes (tales como glicolato de calcio y celulosa), lubricantes (tales como estearato de magnesio), agentes estabilizantes y coadyuvantes de solución (tales como ácido glutámico o ácido aspártico), y se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las formas sólidas, si se desea, pueden recubrirse con agentes de recubrimiento (tales como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), o recubrirse con dos o más películas. Adicionalmente, el recubrimiento puede comprender inclusión en cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

Las formas líquidas para administración oral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elíxires farmacéuticamente aceptables. En tales formas, uno o más de los ingredientes activos puede disolverse, suspenderse o emulsionarse en un diluyente(s) usado comúnmente en el arte (tales como agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además tales formas líquidas pueden comprender algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, aromas, preservantes y agentes

amortiguadores.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen suspensiones estériles acuosas, emulsiones y formas sólidas que se disuelven o suspenden en disolvente(s) para inyección en forma inmediata antes del uso. En inyecciones, uno o más de los compuestos activos pueden disolverse o emulsionarse en un disolvente(s). Los disolventes pueden incluir agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilen glicol, polietilen glicol, alcohol tal como etanol, o una mezcla de los mismos. Las inyecciones pueden comprender algunos aditivos, tales como agentes estabilizantes, coadyuvantes de solución (tales como ácido glutámico, ácido aspártico o POLYSORBATE80 (marca registrada)), agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes suavizantes, agentes amortiguadores, preservantes. Pueden esterilizarse en el paso final, o pueden prepararse de acuerdo con métodos estériles. Pueden fabricarse igualmente en la forma de presentaciones sólidas estériles tales como productos liofilizados, los cuales pueden disolverse en agua esterilizada o algún otro diluyente(s) esterilizado para inyección inmediatamente antes del uso.

Otras presentaciones para administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, ungüentos y linimentos endérmicos, inhalaciones, atomizadores, supositorios y pesarios que comprenden uno o más de los compuestos activos y pueden prepararse por métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse conjuntamente con otros medicamentos, por ejemplo, agentes para prevención y/o tratamiento de infección por VIH (particularmente agentes para la prevención y/o tratamiento de SIDA), o agentes anti-rechazo en el transplante de órganos y/o enfermedades autoinmunitarias. En ese caso, el medicamento como tal puede mezclarse con excipientes, agentes aglutinantes, agentes desagregantes, agentes lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, diluyentes farmacológicamente aceptables, etc., o bien separada o bien simultáneamente para incorporarlos en una preparación farmacéutica que puede administrarse oral o parenteralmente como una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de

infección por VIH, rechazo en transplante de órganos y/o enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibitoria de la infección por VIH, que adquirió resistencia a otros agentes para la prevención y/o el tratamiento de infección por VIH (particularmente agentes para la prevención y/o el tratamiento del SIDA). En consecuencia, puede usarse igualmente para pacientes infectados con VIH para los cuales ya no son efectivos otros agentes para la prevención y/o el tratamiento de infección por VIH. En ese caso case, aunque el compuesto de la presente invención pude usarse solo, es posible también utilizarlo junto con agentes para la prevenir y/o tratar infección por VIH, donde la cepa del VIH adquirió resistencia, o con otros medicamentos.

La presente invención cubre la combinación de los compuestos de la presente invención con medicamentos que inhiben la infección por VIH, con lo cual se mejora el efecto profiláctico o terapéutico para la infección por VIH, comparada con una preparación única.

Ejemplos de otros agentes para la profilaxis y/o tratamiento de la infección por VIH usados para una combinación con los compuestos de la presente invención son inhibidor de transcriptasa inversa, inhibidor de proteasa, antagonista de quimiocina (tal como el antagonista de CCR2, el antagonista de CCR3, el antagonista de CCR4, el antagonista de CCR5, el antagonista de CXCR3 y el antagonista CXCR4), el inhibidor de integrasa, el inhibidor de fusión, el anticuerpo contra el antígeno de superficie del VIH y la vacuna de VIH.

Los inhibidores de transcriptasa inversa son concretamente (1) inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósido/nucleótido: zidovudina (denominación de marca: Retrovir), didanosina (denominación de marca: Videx), zalcitabina (denominación de marca: HIVID), estavudina (denominación de marca: Zerit), lamivudina (denominación de marca: Epivir), abacavir (denominación de marca: Ziagen), adefovir, adefovir dipivoxil, emtricitabina (denominación de marca: Coviracil) o PMPA (denominación de marca: Tenofovir), etc., y (2) inhibidores de transcriptasa

inversa de no nucleósido: nevirapina (denominación de marca: Viramune), delavirdina (denominación de marca: Rescriptor), efavirenz (denominación de marca: Sustiva, Stocklin) o capravirina (AG1549), etc.

Los inhibidores de proteasa son concretamente indinavir (denominación de marca: Crixivan), ritonavir (denominación de marca: Norvir), nelfinavir (denominación de marca: Viracept), saquinavir (denominación de marca: Invirasa, Fortovasa), amprenavir (denominación de marca: Agenerasa), lopinavir (denominación de marca: Kaletra) o tipranavir, etc.

Como antagonistas de quimiocina, se incluyen el ligando interno del receptor de quimiocina, sus derivados, su compuesto de bajo peso molecular no peptídico o anticuerpo del receptor de quimiocina.

Los ejemplos de ligando interno del receptor de quimiocina son concretamente, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, SDF-1α, SDF-1β, MCP-1, MCP-2, MCP-4, Eotaxina y MDC, etc.

Los derivados de ligando interno son concretamente, AOP-RANTES, Met-SDF-1α, Met-SDF-1β, etc.

Anticuerpos del receptor de quimiocina son concretamente, Pro-140, etc.

Antagonistas de CCR2 se divulgan concretamente en la especificación de WO99/07351, WO99/40913, WO00/46195, WO00/46196, WO00/46197, WO00/46198, WO00/46199, WO00/69432 o WO00/69815 o en Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000), etc.

Antagonistas de CCR3 se divulgan en, por ejemplo, la especificación de DE19837386, WO99/55324, WO99/55330, WO00/04003, WO00/27800, WO00/27835, WO00/27843, WO00/29377, WO00/31032, WO00/31033, WO00/34278, WO00/35449, WO00/35451, WO00/35452, WO00/35453, WO00/35454, WO00/35876, WO00/35877, WO00/41685, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/53172, WO00/53600, WO00/58305, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/62814, WO00/73327 o WO01/09088, etc.

Antagonistas de CCR5 son, por ejemplo, TAK-779, SCH-351125

(SCH-C), SCH-417690(SCH-D), UK-427857, GW873140 (ONO-4128), TAK-220, etc. Más aún, se incluyen compuestos divulgados en, por ejemplo, la especificación de WO99/17773, WO99/32100, WO00/06085, WO00/06146, WO00/10965, WO00/06153, WO00/21916, WO00/37455, EP1013276, WO00/38680, WO00/39125, WO00/40239, WO00/42045, WO00/53175, WO00/42852, WO00/66551, WO00/66558, WO00/66559, WO00/66141, WO00/68203, JP2000-309598, WO00/51607, WO00/51608, WO00/51609, WO00/51610, WO00/56729, WO00/59497, WO00/59498, WO00/59502, WO00/59503, WO00/76933, WO98/25605, WO99/04794/WO99/38514, Bioorg. Med. Chem. Lett, 11, 2663 (2003), Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents, 4, 133 (2005), Current Opinion in Pharmacology, 4, 447 (2004), o Current Opinion in Investigational Drugs, 5, 851 (2004), etc.

Antagonistas de CXCR3 se divulgan en, por ejemplo, la especificación de WO01/16114, WO02/083143, WO02/085862, US6469002, o WO03/101970, etc.

Antagonistas de CXCR4 son, por ejemplo, AMD-3100, AMD-070, T-22, KRH-1120, KRH-1636, KRH-2731 o los compuestos divulgados en la especificación de WO00/66112, etc.

Los inhibidores de integrasa son Equisetina, Temacrazina, MK0518 (Raltegravir), PL-2500, V-165, NSC-618929, L-870810, el análogo de L-708906, S-1360, ó 1838, etc.

Los inhibidores de fusión son concretamente, T-20 (Pentafusida, Enfuvirtida, Fuseon (denominación de marca)), y T-1249, etc.

Los ejemplos de agentes de combinación divulgados anteriormente tienen como finalidad ilustrar, mas no limitar, la presente invención.

Los ejemplos típicos del nivel posológico usual en estudios clínicos de inhibidores de transcriptasa inversa o inhibidores de proteasa divulgados a continuación tienen como finalidad ilustrar, mas no limitar, la presente invención.

zidovudina: cápsula de 100 mg, 200 mg por dosis, 3 veces al día;

tableta de 300 mg, 300 mg por dosis, dos veces al día;

didanosina: tableta de 25-200 mg, 125-200 mg por dosis, dos veces al día;

zalcitabina: tableta de 0.375-0.75 mg, 0.75 mg por dosis, 3 veces al día;

estavudina: cápsula de 15-40 mg, 30-40 mg por dosis, dos veces al día;

lamivudina: tableta de 150 mg, 150 mg por dosis, dos veces al día;

abacavir: tableta de 300 mg, 300 mg por dosis, dos veces al día;

nevirapina: tableta de 200 mg, 200 mg por dosis, una vez al día durante 14 días y luego dos veces al día;

delavirdina: tableta de 100 mg, 400 mg por dosis, 3 veces al día;

efavirenz: cápsula de 50-200 mg, 600 mg por dosis, una vez al día;

indinavir: cápsula de 200-400 mg, 800 mg por dosis, 3 veces al día;

ritonavir: cápsula de 100 mg, 600 mg por dosis, dos veces al día;

nelfinavir: tableta de 250 mg, 750 mg por dosis, 3 veces al día;

saquinavir: cápsula de 200 mg, 1.200 mg por dosis, 3 veces al día;

amprenavir: tableta de 50-150 mg, 1.200 mg por dosis, dos veces al día.

Ejemplos de otros agentes para la profilaxis y/o tratamiento del rechazo en transplante de órganos, usados para combinación con los compuestos de la presente invención son inmunosupresores.

Ejemplos de inmunosupresores incluyen tacrolimus (FK506), ciclosporina, sirolimus (rapamicina), corticosteroides, azatioprina, micofenolato mofetil, FTY-720, ciclofosfamida, o anticuerpo de ligando de superficie celular, etc.

Ejemplos del anticuerpo de ligando de superficie celular incluyen Atgam (denominación de marca), Timoglobulina (denominación de marca), Simulect (denominación de marca), Zanapax (denominación de marca), u Orthoclone (denominación de marca), etc.

Ejemplos de otros agentes para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinmunitarias usados para combinación con los

compuestos de la presente invención son antiinflamatorios no esteroides, medicamentos anti-reumáticos modificadores (DMARDs, medicamentos anti-reumáticos de acción lenta), esteroides, agentes inmunosupresores, preparaciones de enzimas antiinflamatorias, agentes condroprotectores, inhibidores de linfocitos T, inhibidores de TNFα (incluidas preparaciones de proteínas tales como el anticuerpo anti-TNFα), inhibidor de prostaglandina sintasa, inhibidor de IL-1, inhibidor de IL-6 (incluidas preparaciones tales como el anticuerpo de receptor anti-IL-6), antagonistas de interferón gamma, prostaglandinas, inhibidor de fosfodiesterasa, inhibidor de metaloproteinasa , etc.

Ejemplos de antiinflamatorios no esteroides incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofeno, ufenamato, dimetilisopropil azuleno, bufexamac, felbinac, diclofenac, tolmetina sódica, clinoril, fenbufeno, napmetona, proglumetacina, indometacina farnesil, acemetacina, proglumetacina maleato, amfenac sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno axetil, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeneno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, crema napageln, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, Migrenina, Saridon, Sedes G, Amipylo N, Sorbon, antipiréticos del sistema pirina, acetaminofén, fenacetina, dimetotiazina mesilato, formulación de simetrida, o antipiréticos del sistema antipirina, etc.

Ejemplos de medicamentos anti-reumáticos modificadores (DMARDs, medicamentos anti-reumáticos de acción lenta) incluyen, por ejemplo, tioglucosa de oro, aurotiomalato sódico, auranofina, actarit, preparaciones de D-penicilamina, lobenzarit disódico, bucilamina, hidroxicloroquina, salazosulfapiridina, metotrexato, o leflunomida, etc.

Ejemplos de esteroides para aplicación externa incluyen clobetasol

propionato, acetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de monometasona, dipropionato de betametasona, propionato de butirato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, propionato de acetato de hidrocortisona, propionato de deprodona, caetaro de valerato de prednisolona, acetonida de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, acetonida de triamcinonida, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona, y fludroxicortida, etc.

Ejemplos de los esteroides para uso interno o inyección incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, acetato de butirato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metil prednisolona, acetato de metil prednisolona, succinato sódico de metil prednisolona, triamicinolona, acetato de triamicinolona, acetonida de triamicinonolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, y betametasona, etc.

Ejemplos de esteroides como inhalante incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamicinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furancarboxilato de monometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona, y succinato sódico de metilprednisolona, etc.

Ejemplos de preparaciones de enzimas antiinflamatorias incluyen, por ejemplo, cloruro de lisozima, bromelina, pronasa, serrapeptasa, o estreptocinasa-estreptodornasa, etc.

Ejemplos de agentes condroprotectores incluyen, por ejemplo, hialuronato sódico, glucosamina, sulfato de condroitina, y polisulfato de

glucosaminoglicano, etc.

Ejemplos de inhibidor de TNFα (incluyen preparaciones de proteína tales como el anticuerpo anti-TNFα) incluyen, por ejemplo, infliximab, adalimumab, o etanercept, etc.

Ejemplos de inhibidores de prostaglandina sintasa incluyen, por ejemplo, salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piproxeno, piroxicam, piroxicam betadex, piroxicam cinnamato, indometacinato de tropina, zaltoprofeno, y pranoprofeno, etc.

Ejemplos de inhibidor IL-1 (incluida la preparación de proteína tal como el antagonista de receptor IL-1 humano) incluyen, por ejemplo, anakinra, etc.

Ejemplos de inhibidor IL (incluida la preparación de proteína tal como anticuerpo de receptor anti-IL-6) incluyen, por ejemplo, MRA, etc.

Ejemplos de prostaglandinas (abreviadas en lo sucesivo como "PG") incluyen el agonista de receptor PG, y el antagonista de receptor PG, etc.

Ejemplos del receptor PG incluyen el receptor PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), el receptor PGD (DP, CRTH2), el receptor PGF (FP), el receptor PGI (IP), o el receptor TX (TP), etc.

Ejemplos del inhibidor de fosfodiesterasa incluyen, por ejemplo, rolipram, cilomilast (marca registrada: Ariflo), Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BGL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485, u ONO-6126 como inhibidor de PDE4, etc.

Ejemplos de otros agentes para prevenir y/o tratar otras enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma, utilizados para combinación con los compuestos de la presente invención son esteroides, estimulante del adrenorreceptor β_2, antagonista de receptor de leucotrieno, inhibidor de tromboxano sintetasa, antagonista de receptor A2 de tromboxano, inhibidor de liberación de mediador, antihistaminas, derivados de xantina, agentes

anticolinérgicos, inhibidor de citocina, prostaglandinas, forskolina, inhibidor de fosfodiesterasa, inhibidor de elastasa, inhibidor de metaloproteinasa, expectorantes, y antibióticos.

Ejemplos de estimulantes del adrenorreceptor β_2 incluyen fenoterol hidrobromuro, salbutamol sulfato, sulfato de terbutalina, formoterol fumarato, salmeterol xinafoato, isoprotenol sulfato, sulfato de orciprenalina, sulfato de cloroprenalina, epinefrina, trimetoquinol clorhidrato, mesilsulfato de hexoprenalina, procaterol clorhidrato, tulobuterol clorhidrato, tulobuterol, pirbuterol clorhidrato, clenbuterol clorhidrato, mabuterol clorhidrato, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meradrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, y S-1319, etc.

Ejemplos de antagonista de receptor de leucotrieno incluyen hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratrodast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284, y ONO-4057, etc.

Ejemplos de inhibidor de tromboxano sintetasa incluyen ozagrel clorhidrato, e imitrodast sódico, etc.

Ejemplos del antagonista de receptor A2 de tromboxano incluyen seratrodast, ramatroban, dihidrato cálcico de domitroban, y KT-2-962, etc.

Ejemplos de inhibidores de liberación de mediador incluyen tranilast, cromoglicato sódico, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, y pemilolast potásico, etc.

Ejemplos de antihistaminas incluyen ketotifeno fumarato, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, lolatadina, deslolatadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, y acribastina, etc.

Ejemplos de derivados de xantina incluyen aminofilina, toeofilina, doxofilina, cipamfilina, y diprofilina, etc.

Ejemplos de agentes anticolinérgicos incluyen bromuro de ipratropio,

bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropio, temiverina, bromuro de tiotropio, y revatropato (UK-112166), etc

Ejemplos de inhibidores de citocina incluyen suplatast tosilato (marca registrada: IPD), etc.

Ejemplos de inhibidores de elastasa incluyen ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616, y AE-3763, etc.

Ejemplos de expectorantes incluyen espíritu amoniacal (***"foeniculated ammonia spirit"***), bicarbonato de sodio, clorhidrato de bromhexina, carbocisteína, ambroxol clorhidrato, clorhidrato de liberación sostenida, clorhidrato de metilcisteína, acetil cisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, y tiloxapol, etc.

Ejemplos de antibióticos incluyen cefuroxima sódica, trihidrato de meropenema, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, ceftibuteno, PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxil clorhidrato, etc.

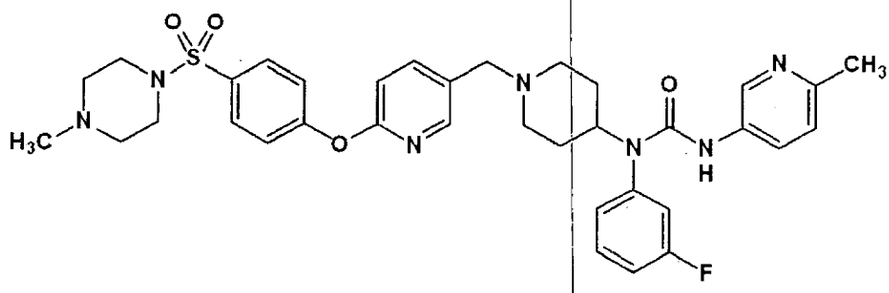
Ejemplos de antibióticos como inhalante incluyen PA-1806, IB-367, tobramicina, PA-1420, doxorrubicina, sulfato de astromicina, o cefetamet pivoxil clorhidrato, etc.

Los demás productos farmacéuticos que suplementan y/o mejoran el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención no se limitan a los ejemplos descritos anteriormente. Con respecto a los demás productos farmacéuticos que suplementan y/o mejoran el efecto de la prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención, se incluyen no sólo los descubiertos hasta ahora, sino también los que se descubrirán en el futuro, sobre la base del mecanismo ya mencionado.

La nomenclatura de los compuestos de la presente invención se describe a continuación.

Todos los compuestos descritos en la presente especificación se denominaron usando ACD/Name Batch (marca registrada, Advanced Chemistry Development Inc.), un programa de computador que denomina

un compuesto de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC, o se denomina de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto representado por



se denominó N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N' -(6-metil-3 -piridinil)urea.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá en detalle mediante Ejemplos de Preparación, Ejemplos Biológicos y Ejemplos de Formulación, pero la presente invención no se limita a ellos.

El disolvente descrito en la posición de aislamiento mediante cromatografía y el descrito en paréntesis en TLC denotan un disolvente de elución o un disolvente de revelado, y la proporción denota una relación de volumen. Agua amoniacal al 28% disponible en el comercio se utilizó como agua amoniacal.

NMR es un valor medido de ^{1}H-NMR y el disolvente entre paréntesis descrito en la posición de NMR es un disolvente utilizado en la medición.

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1: etil 6-[4-(clorosulfonil)fenoxi]nicotinato

A ácido clorosulfónico (20 mL) se agregó gota a gota etil 6-fenoxinicotinato (5.6 g) en baño helado, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutes a temperatura de la sala, y 3 horas a 60°C. A la mezcla de reacción se agregó hielo, y se extrajo con *terc*-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para producir el compuesto del título (7.5 g) con los

siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.44 (hexane: acetato de etilo = 4:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.29 (t, 3 H), 4.30 (q, 2 H), 7.06 - 7.17 (m, 3 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 8.29 (dd, 1 H), 8.67 (dd, 1 H).

Ejemplo 2: etil 6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenoxi}nicotinato

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 1 (545 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó 1-metilpiperazina (222μL) y trietilamina (420μL) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 1: 0→9: 1) para producir el compuesto del título (448 mg) con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.15 (acetato de etilo);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.40 (t, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.45 - 2.57 (m, 4 H), 3.00 - 3.16 (m, 4 H), 4.40 (q, 2 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 2 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.82 (dd, 1 H).

Ejemplo 3: (6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenoxi}piridin-3-il)metanol

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 2 (438 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó una solución 0.99M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (2.2 mL) a -78°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de la sala y se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó agua y una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Se retiraron los insolubles mediante filtración, y el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (381 mg) con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.10 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.83 - 1.93 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.45 - 2.55 (m, 4 H), 3.00 - 3.13 (m, 4 H), 4.71 (s, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.74

- 7.79 (m, 2 H), 7.81 (dd, 1 H), 8.19 (dd, 1H).

Ejemplo 4: 6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenoxi}nicotinaldehído

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 3 (380 mg) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) y acetato de etilo (10 mL) se agregaron trietilamina (875μL) y complejo piridina-trióxido de azufre (500 mg) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 1:0→10:1) para producir el compuesto del título (353 mg) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.26 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ2.30 (s, 3 H), 2.46 - 2.58 (m, 4 H), 3.02 - 3.17 (m, 4 H), 7.13 (dt, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.79 - 7.87 (m, 2 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 10.03 (d, 1 H).

Ejemplo 5: *terc*-butil 4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-carboxilato

A una solución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-piperidona (26.7 g) en dicloroetano (135 ml) se agregaron 4-fluoroanilina (14.2 ml), ácido acético (9.2 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (39.8 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. Los cristales obtenidos se lavaron con t-butil metil éter: hexano =1:4, se secaron para producir el compuesto del título (31.1 g) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.61 (acetato de etilo: hexano = 1:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.25 - 1.41 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 1.98 - 2.08 (m, 2 H), 2.86 - 2.99 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.97 - 4.13 (m, 2 H), 6.25 - 6.41 (m, 3 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H).

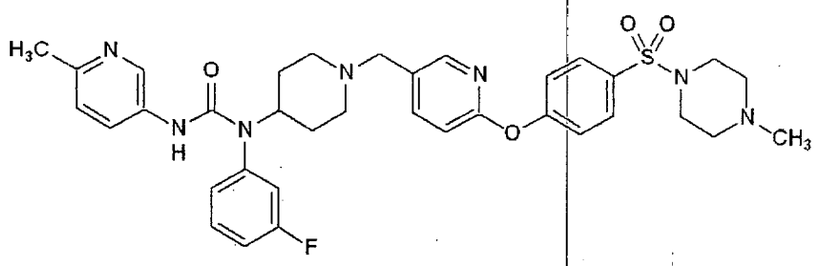
Ejemplo 6: *terc*-butil 4-{(3-fluorofenil)[(6-metilpiridin-3-il)carbamoil] amino}piperidin-1-carboxilato

A una solución de ácido 6-metilnicotínico (14.7 g) en tolueno (110 ml) se agregó trietilamina (14.9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105°C, y se agitó. Seguidamente a esta solución se agregó azida difenilfosforosa (29.4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y se dejó reposar hasta que la temperatura interna cayó a 45°C. A la mezcla se agregó el compuesto preparado en Ejemplo 5 (21.0 g). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. A continuación se recogió un precipitado de la mezcla de reacción. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo, se secaron para producir el compuesto del título (12.6 g) con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.51 (metanol: cloroformo = 1:9);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.18 - 1.35 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.72 - 2.90 (m, 2 H), 4.08 - 4.23 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 1H), 5.79 (s, 1 H), 6.95 - 7.00 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.47 - 7.55 (m, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

Ejemplo 7: diclorhidrato de 1-(3-fluorofenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)-1-piperidin-4-ilurea

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 6 (12.6 g) en acetato de etilo (10 ml) se agregó 4N de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título (11.6 g) con los siguientes datos físicos.
TLC: Rf 0.18 (diclorometano: metanol: amoníaco acuoso = 90:10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.63 -1.81 (m, 2 H), 2.11 - 2.22 (m, 2 H), 2.69 (s, 3 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 4.61 - 4.73 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.98 (d, 1 H).

Ejemplo 8: N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea



A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 7 (111 mg) y el compuesto preparado en Ejemplo 4 (100 mg) en dimetilformamida (7 mL) se agregaron ácido acético (19μL), trietilamina (77μL) y triacetoxiborohidruro de sodio (117 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 10:1→diclorometano: metanol = 10:1) para producir el compuesto de la presente invención (151 mg) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.34 (diclorometano: metanol = 9:1);

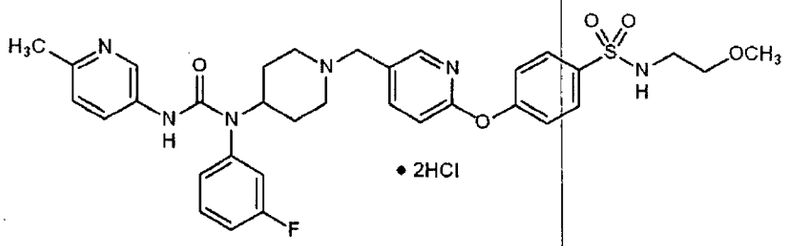
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.43 - 2.54 (m, 7 H), 2.83 - 2.95 (m, 2 H), 2.99 - 3.13 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.72 - 7.80 (m, 3 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplos 8(1) - 8(17):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de amina, y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4, si es necesario, seguido por conversión en clorhidrato mediante el modo usual, para obtener el siguiente compuesto de

la presente invención.

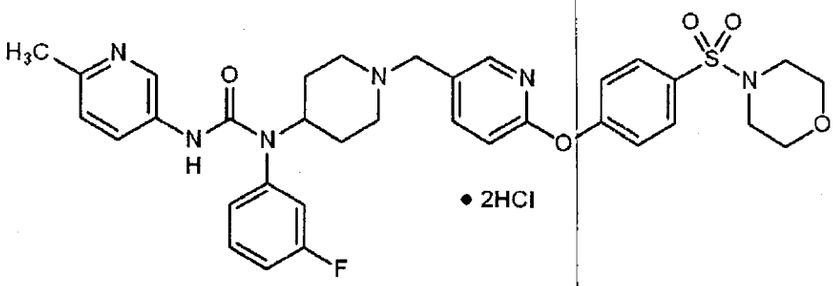
Ejemplo 8(1): diclorhidrato de 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.19 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.68 - 1.90 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 3.06 (t, 2 H), 3.15 - 3.28 (m, 5 H), 3.39 (t, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 8.01 (dd, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.33 (dd, 1 H), 8.97 (dd, 1 H).

Ejemplo 8(2): diclorhidrato de N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-[1-({6-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea



TLC: Rf 0.26 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.71 -1.91 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.95 - 3.03 (m, 4 H), 3.15 - 3.29 (m, 2 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.67 - 3.76 (m, 4 H), 4.33 (s, 2 H), 4.62 - 4.78 (m, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.04 (dd, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.30 - 8.37 (m, 1 H), 8.97 (t, 1 H).

Ejemplo 8(3): N-(1-{[6-(4-cianofenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.30 (metanol: diclorometano =1:19);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 3 H), 7.46 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 3 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 8(4): N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-[1-({6-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea

TLC: Rf 0.38 (metanol: diclorometano = 1:4);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.20 - 1.39 (m, 2 H), 1.72 - 1.85 (m, 2 H), 2.11 - 2.24 (m, 2 H), 2.34 (s, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 4.23 - 4.39 (m, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 6.99 - 7.10 (m, 3 H), 7.13 - 7.33 (m, 4 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H).

Ejemplo 8(5): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-1H-tetrazol-5-ilbenzamida

TLC: Rf 0.56 (agua: metanol: diclorometano = 6:30:70);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.16- 1.33 (m, 2 H), 1.70-1.81 (m, 2 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.75 - 2.85 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 4.20 - 4.35 (m, 1 H), 7.01 - 7.32 (m, 8 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.74 (dd, 1 H), 7.98 - 8.11 (m, 3 H), 8.37 (d, 1 H), 11.02 (s, 1 H).

Ejemplo 8(6): N-[1-({6-[(2,2-dióxido-1H-2,1,3-benzotiadiazin-6-il)oxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.10 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 80:17:3);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.40-1.60 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 6.87 (d,

1H), 6.95 (d, 1H), 7.11-7.24 (m, 5H), 7.51 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (s, 1H).

Ejemplo 8(7): N,N'-bis(4-clorofenil)-N-[1-({6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea
TLC: Rf 0.60 (acetato de etilo: metanol = 95:5);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.29 -1.45 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.21 (m, 2 H), 2.82 - 2.92 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 7.14-7.21 (m, 6 H), 7.28 (d, 2 H), 7.48 (d, 2 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.95 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H).

Ejemplo 8(8): N-{4-[(5-{[4-((4-clorofenil){[(4-clorofenil)amino] carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil} metanosulfonamida
TLC: Rf 0.49 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.30-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.170-7.31 (m, 8H), 7.51 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.99 (d, 1H).

Ejemplo 8(9): N-{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.65 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.80-1.91 (m, 2 H), 2.04 - 2.07 (m, 3 H), 2.09 -2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 2.97 - 3.09 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 3.52 -3.60 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.29 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69-(dd, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.12 (d, 1H).

Ejemplo 8(10): N-(4-{[5-({4-[(anilinocarbonil)(fenil)amino]piperidin-1-il}metil)piridin-2-il]oxi}fenil)metanosulfonamida
TLC: Rf 0.56 (diclorometano: metanol - 9:1);

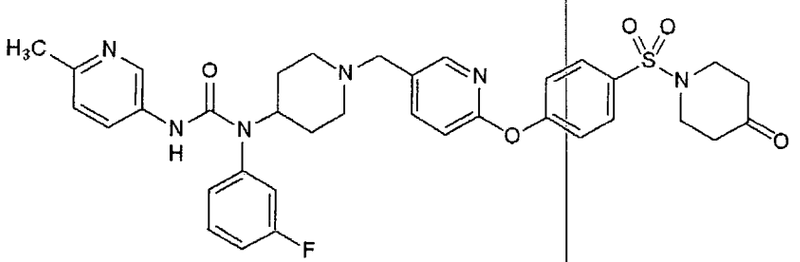
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.62-1.80 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.49-3.57 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.97-7.14 (m, 5H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H).

Ejemplo 8(11): N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-(1-{[6-(4-nitrofenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)urea

TLC: Rf 0.52 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 - 1.91 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 3.45 (s, 2 H) 4.48 - 4.62 (m, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.94 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.27 (m, 3 H) 7.46 - 7.55 (m, 1 H) 7.66 - 7.80 (m, 2 H) 8.07 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.21 - 8.31 (m, 2 H).

Ejemplo 8(12): N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea



TLC: Rf 0.48 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.32 -1.51 (m, 2 H), 1.78 -1.93 (m, 2 H), 2.08 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 4 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 6 H), 4.46 - 4.62 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.18 - 7.30 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 3 H), 8.06 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

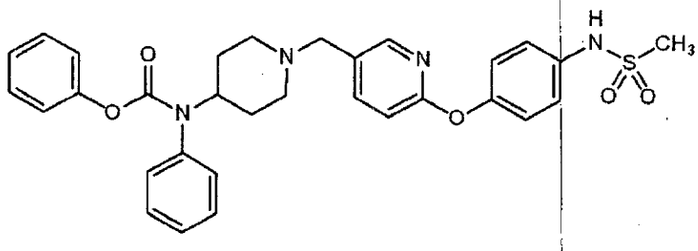
Ejemplo 8(13): fenil (3-fluorofenil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamato

TLC: Rf 0.58 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.46 - 1.62 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.84 - 2.93 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.41 (s, 2 H), 4.27 (tt, 1 H),

6.48 (s, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.94 (dt, 1 H), 6.99 - 7.19 (m, 7 H), 7.21 - 7.41 (m, 5 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.01 (dd, 1 H).

Ejemplo 8(14): fenil {1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}fenilcarbamato



TLC: Rf 0.59 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.46 - 1.64 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.83 -2.92 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 2 H), 4.28 (tt, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.98 -7.43 (m, 14 H), 7.62 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H).

Ejemplo 8(15): 2-(3-fluorofenil)-N-(6-metil-3-piridinil)-2-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}acetamida
TLC: Rf 0.35 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.05 - 1.44 (m, 3 H), 1.84 - 2.20 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.73 - 2.92 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.08 (d, 1 H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 5 H), 7.22 - 7.33 (m, 4 H), 7.47 (brs, 1 H), 7.66 (dd, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.36 (d, 1H).

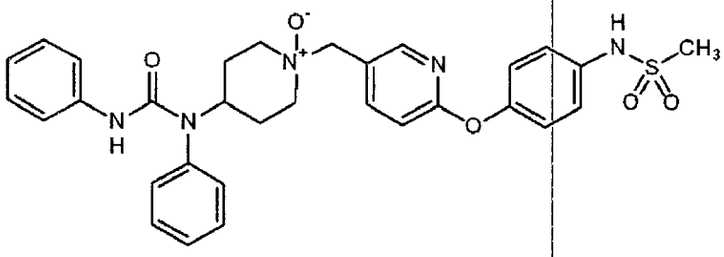
Ejemplo 8(16): 2-(3-fluorofenil)-N-(6-metil-3-piridinil)-2-[1-({6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]acetamida
TLC: Rf 0.38 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.05 - 1.46 (m, 3 H), 1.85 - 2.23 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.74 - 2.92 (m, 2 H), 3.05 - 3.12 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 6.93 - 7.02 (m, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 3 H), 7.25 - 7.45 (m, 4 H), 7.73 (dd, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 4 H), 8.09 (d, 1 H), 8.37 (d, 1 H).

Ejemplo 8(17): 2-(3-fluorofenil)-2-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida

TLC: Rf 0.47 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.04 - 1.43 (m, 3 H), 1.83 - 2.21 (m, 4 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 3.02 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.43 (s, 2 H), 6.88 (dd, 1 H), 6.92 - 7.00 (m, 1 H), 7.05 - 7.17 (m, 5 H), 7.21 - 7.33 (m, 5 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.66 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H).

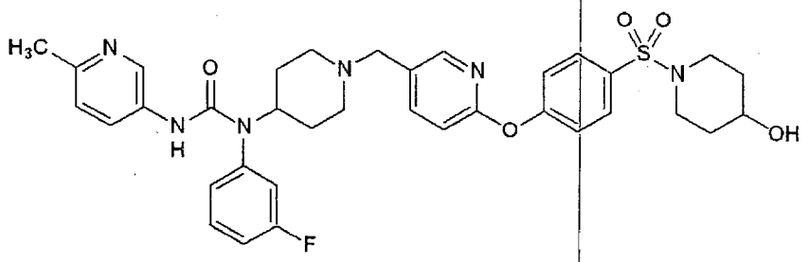
Ejemplo 9: N-(4-{[5-({4-[(anilinocarbonil)(fenil)amino]-1-óxido-1-piperidinil}metil)-2-piridinil]oxi}fenil)metanosulfonamida



A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 8(10) (361 mg) en cloroformo (6.1 ml) se agregó ácido m-cloroperbenzoico (116 mg) en baño helado. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se lavó con cloroformo y metanol, se secó para producir el compuesto de la presente invención (194 mg) con los siguientes datos físicos.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.60-1.80 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 10H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.14 (m, 1H).

Ejemplo 10: N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea



A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 8(12) (127 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (0.5 mL) se agregó borohidruro de sodio (7 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 15:1→10: 1→diclorometano: metanol = 9:1) para producir el compuesto de la presente invención (106 mg) con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 -1.51 (m, 3 H), 1.53 - 1.75 (m, 2 H), 1.79 - 2.02 (m, 4 H), 2.08 -2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.95 (m, 4 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.73 -3.83 (m, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.31 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.72 - 7.81 (m, 3 H), 8.07 (d, 1 H), 8.11 (d, 1H).

Ejemplo 11: 1-(1-{[6-(4-aminofenoxi)piridin-3-il]metil}piperidin-4-il)-1-(3-fluorofenil)-3 -(6-metilpiridin-3-il)urea

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 8(11) (611 mg) en etanol (20 ml) se agregó 10% paladio sobre carbón (50% húmedo) (80 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3.5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se pasó por Celita (marca registrada), y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol: diclorometano = 1:49) para producir el compuesto de la presente invención (526 mg) con los siguientes datos

físicos.

TLC: Rf 0.33 (metanol: diclorometano =1:19);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.31 - 1.49 (m, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 2 H), 2.04 - 2.18 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 3.61 (brs, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.67 - 6.77 (m, 3 H), 6.89 - 7.07 (m, 5 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.78 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (d, 1 H).

Ejemplo 12: N-(1-{[6-(4-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 11 (393 mg) en diclorometano (10 ml) se agregaron trietilamina (0.31 ml) y cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (160 mg). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol: diclorometano =1: 49) para producir el compuesto de la presente invención (98 mg) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.60 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.30 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.81 - 2.94 (m, 8 H), 3.41 (s, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 6.95 - 7.11 (m, 5 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplos 12(1) - 12(3):

El procedimiento similar al de Ejemplo 12 se llevó a cabo usando un correspondiente cloruro de sulfonilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 12(1): N-(3-fluorofenil)-N-(1-{[6-(4-{[(metilamino)sulfonil] amino}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.31 (metanol: diclorometano = 1:19);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.32 -1.49 (m, 2 H), 1.79 - 1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.75 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 5.78 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 7.45 - 7.54 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 12(2): N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.41 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.32 - 1.50 (m, 2 H), 1.77 - 1.89 (m, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 2 H), 2.46 (s, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 4.96 (brs, 2 H), 5.79 (s, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.95 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 4 H), 7.16 - 7.27 (m, 3 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H).

Ejemplo 12(3): N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil}-2-(4-morfolinil) etanosulfonamida
TLC: Rf 0.49 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.49 (m, 2 H), 1.79 -1.90 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.47 (s, 3H), 2.49 - 2.55 (m, 4 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.26 (t, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.68 - 3.76 (m, 4 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 4 H), 7.18 - 7.27 (m, 4 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1H).

Ejemplo 13: N-(3-fluorofenil)-N-(1-{[6-(4-{[(metilamino)carbonotioil] amino}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)-N'-(6-metil-3 -piridinil)urea

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 11 (154 mg) en

tetrahidrofurano (5 ml) se agregó isotiocianato de metilo (24 mg). La mezcla de reacción se hizo refluir durante 6 horas, luego se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (metanol: diclorometano = 1: 49) para producir el compuesto de la presente invención (140 mg) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.58 (diclorometano: metanol = 9:1);

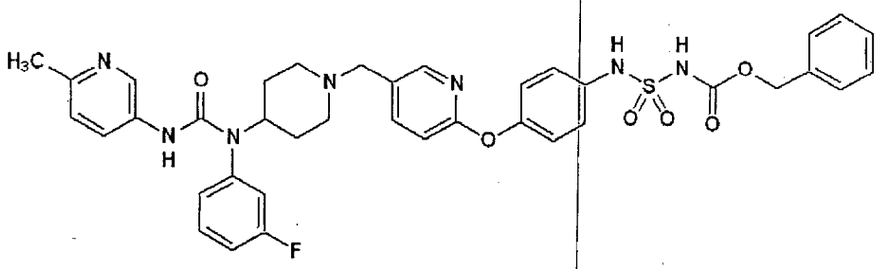
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 -1.50 (m, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 2 H), 2.09 - 2.20 (m, 2 H), 2.47 (s, 3H), 2.83 - 2.93 (m, 2 H), 3.14 (d, 3 H), 3.42 (s, 2 H), 4.47 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.03 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1 H), 7.03 - 7.08 (m, 2 H), 7.15 - 7.26 (m, 5 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 13(1): N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonotioil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea

El procedimiento similar al de Ejemplo 13 se llevó a cabo usando isocianato de 2-(4-morfolino)etilo en lugar de isotiocianato de metilo para obtener el compuesto de la presente invención con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.50 (diclorometano: metanol = 9:1);

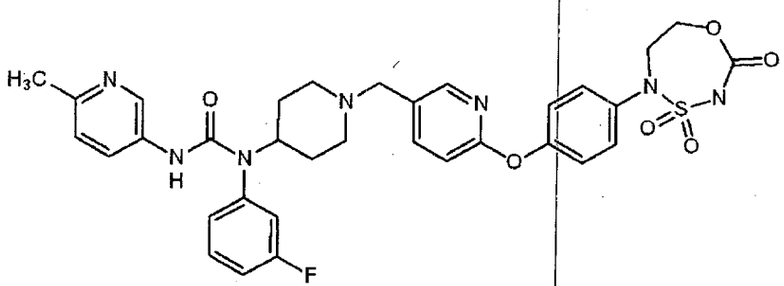
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.50 (m, 2 H), 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 2 H), 2.36 -2.44 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H), 2.54 (t, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.51-3.60 (m, 4 H), 3.63 - 3.74 (m, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.88 - 7.08 (m, 5 H), 7.16 - 7.27 (m, 5 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 14: bencil [({4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil}amino) sulfonil]carbamato



A una solución de isocianato de clorosulfonilo (75μL) en diclorometano (2mL) se agregó alcohol bencílico (89μL) bajo una atmósfera de argón en baño helado. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. A una mezcla se agregaron el compuesto preparado en Ejemplo 11 (430 mg) y trietilamina (904μL), y la mezcla se agitó de un día para otro. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo→acetato de etilo: metanol = 5:1) para producir el compuesto de la presente invención (446 mg) con los siguientes datos físicos. TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.20-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.56 (brd, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.99-7.18 (m, 8H), 7.25-7.33 (m, 7H), 7.49 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.98 (brd, 1H), 8.37 (d, 1H).

Ejemplo 14(1): N-[1-({6-[4-(4,4-dióxido-2-oxo-1,4,3,5-oxatiadiazepan-5-il) fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea



El procedimiento similar al de Ejemplo 14 se llevó a cabo usando 2-cloroetanol en lugar de alcohol bencílico para obtener el compuesto del

título con los siguientes datos físicos.

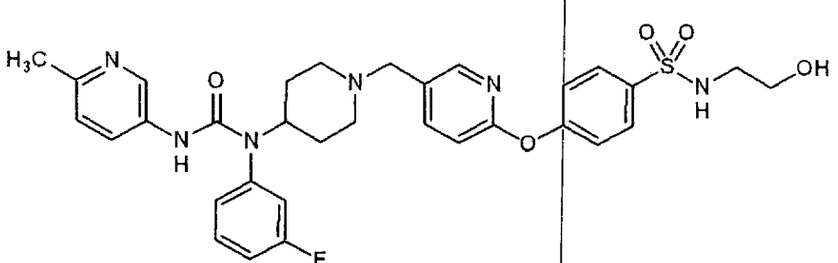
TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.10-1.30 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.87 (t, 2H),4.25 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 7H), 7.28 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.89 (brd, 1H).

Ejemplos 15(1)-15(11):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de amina, y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 15(1): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxietil) bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.42 (diclorometano: metanol = 9:1);

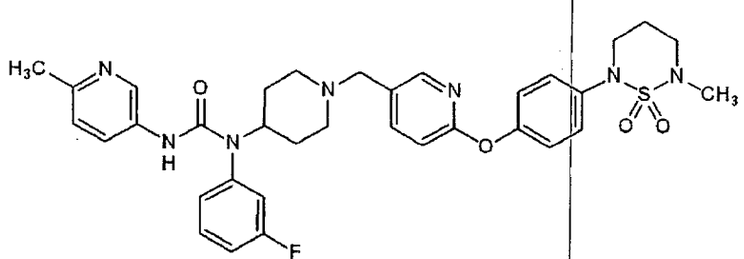
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1H).

Ejemplo 15(2): N-[1-({6-[4-(1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.40-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (a, 1H).

Ejemplo 15(3): N-(3-fluorofenil)-N-[1-({6-[4-(6-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N'-(6-metil-3-piridinil)urea



TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Ejemplo 15(4): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[6-(2-metoxietil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 10:1);

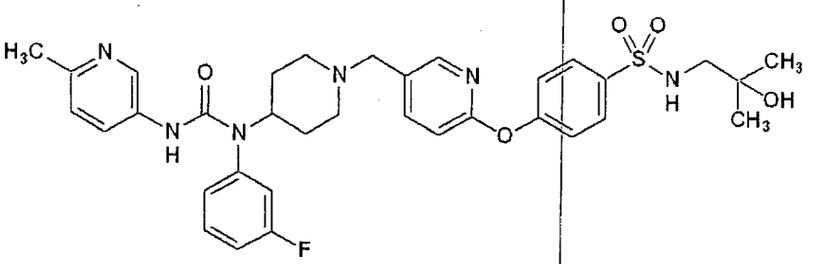
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Ejemplo 15(5): 2-hidroxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida

TLC: Rf 0.59 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.23 -1.42 (m, 2H), 1.68 -1.80 (m, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.13 - 6.18 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 3H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 8H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

Ejemplo 15(6): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.20 (acetato de etilo: metanol -9:1);

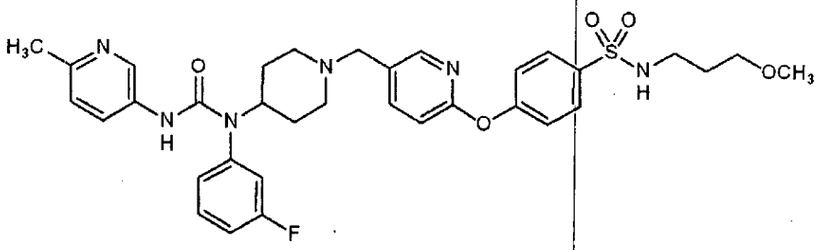
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.25 (s, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H),.6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 15(7): N-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-2-fenilacetamida

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol =19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.20 - 1.41 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 4.41 - 4.53 (m, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 5.77 - 5.98 (m, 1 H), 6.41 (brs, 1 H), 6.76 - 7.44 (m, 13 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

Ejemplo 15(8): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-metoxipropil) bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.28 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

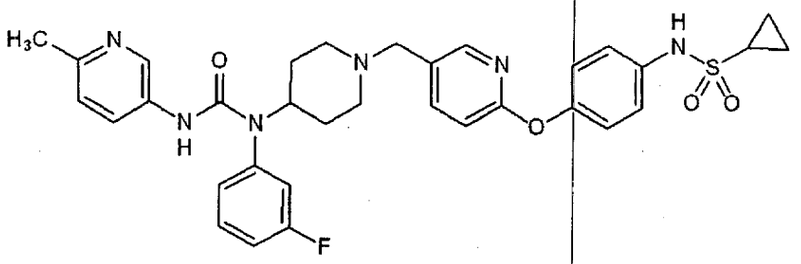
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 -1.92 (m, 2 H), 2.07 -2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.11 (q, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.44 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 15(9): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(2-hidroxietil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.53 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (tt, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (d, 2 H) 7.50 (dt, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.93 (d, 2 H) 8.06 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H).

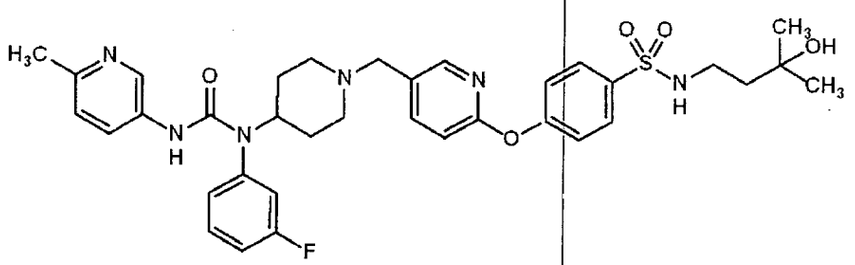
Ejemplo 15(10): N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil} ciclopropanosulfonamida



TLC: Rf 0.62 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0.93 -1.02 (m, 2 H), 1.14 -1.22 (m, 2 H), 1.33 -1.49 (m, 2 H), 1.79 -1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)

Ejemplo 15(11): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.24 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.19 (s, 6 H), 1.32 - 1.52 (m, 2 H), 1.65 (t, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplos 16(1)-16(138):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de

amina; y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 16(1): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(3-hidroxipropil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.50 (dt, J=6.5, 8.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5,2.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(2): N-(2-metoxietil)-4-[(5-{[4-((6-metil-3-piridinil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] bencenosulfonamida
TLC: Rf 0.43 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.44 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(3): N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,N'-bis(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.20 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.31-

3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(4): 4-[(5-{[4-((4-clorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.35 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.9Hz, 1H).

Ejemplo 16(5): N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,N'-bis(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol = 85:15);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 7H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 4.51-4.63 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(6): 4-{[5-({4-[{[(5-cloro-2-piridinil)amino]carbonil}(6-metil-3-piridinil)amino]-1-piperidinil}metil)-2-piridinil]oxi}-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m,

2H), 2.64 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.09 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(7): 5-({[(4-clorofenil)(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)amino]carbonil} amino)-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.49 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Ejemplo 16(8): 5-{[((4-clorofenil){1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}amino)carbonil] amino}-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.45 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Ejemplo 16(9): N'-(5-cloro-2-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.49 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.03 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(10): 2-fluoro-5-({[(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)benzamida

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 4H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.63-6.73 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(11): 2-fluoro-5-({[{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} (6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)benzamida

TLC: Rf 0.37 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 9.2Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(12): N-(4-clorofenil)-N'-(5-cloro-2-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea

TLC: Rf 0.55 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H),7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(13): 4-[(5-{[4-((4-clorofenil){[(5-cloro-2-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.80 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(14): N-(2-metoxietil)-4-[(5-{[4-((5-metil-2-piridinil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.65-1.81 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d,

título con los siguientes datos físicos.

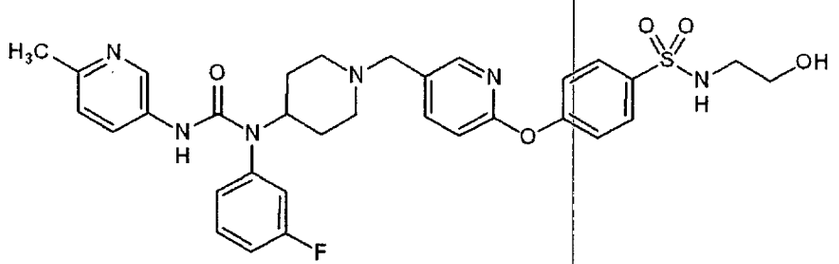
TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ1.10-1.30 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.87 (t, 2H),4.25 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 7H), 7.28 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.89 (brd, 1H).

Ejemplos 15(1)-15(11):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de amina, y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 15(1): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxietil) bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.42 (diclorometano: metanol = 9:1);

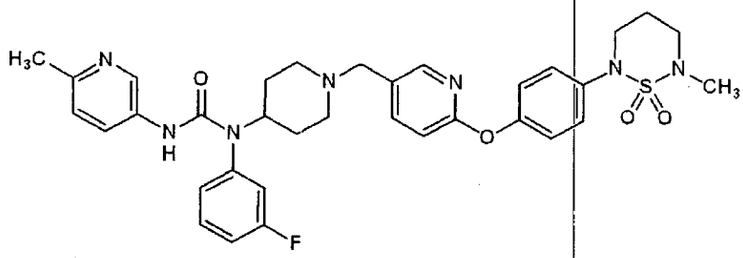
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 8.11 (d, 1H).

Ejemplo 15(2): N-[1-({6-[4-(1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.40-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.32 (a, 1H).

Ejemplo 15(3): N-(3-fluorofenil)-N-[1-({6-[4-(6-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N'-(6-metil-3-piridinil)urea



TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Ejemplo 15(4): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[6-(2-metoxietil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 10:1);

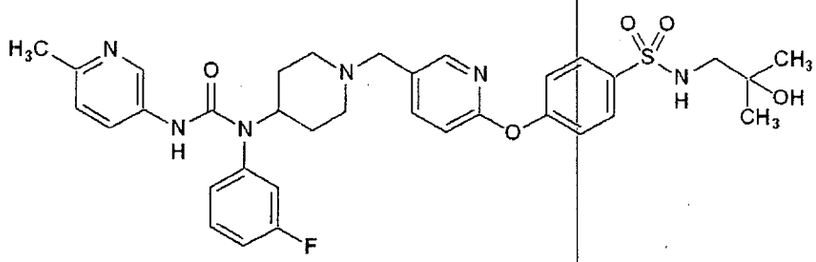
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ1.35-1.50 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.32 (d, 1H).

Ejemplo 15(5): 2-hidroxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida

TLC: Rf 0.59 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.23 -1.42 (m, 2H), 1.68 -1.80 (m, 2H), 2.03 - 2.20 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.57 - 4.69 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.13 - 6.18 (m, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.76 - 6.86 (m, 3H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 8H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.38 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H).

Ejemplo 15(6): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.20 (acetato de etilo: metanol =9:1);

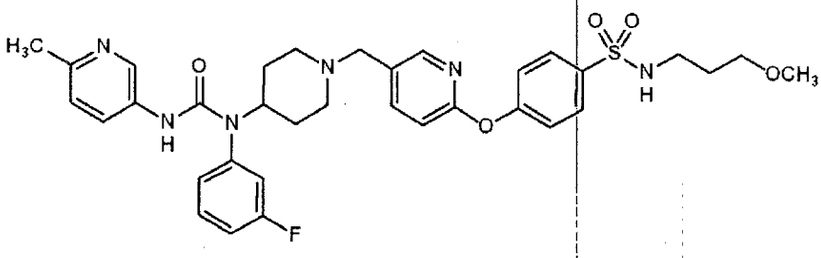
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.25 (s, 6 H), 1.30 - 1.51 (m, 2 H), 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.83 - 2.95 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 1 H), 4.82 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H),.6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.29 (m, 3 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 15(7): N-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-2-fenilacetamida

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol =19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.20 - 1.41 (m, 2 H), 1.67 - 1.79 (m, 2 H), 2.05 - 2.18 (m, 2 H), 2.77 - 2.90 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.39 (s, 2 H), 4.41 - 4.53 (m, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 1 H), 5.77 - 5.98 (m, 1 H), 6.41 (brs, 1 H), 6.76 - 7.44 (m, 13 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.98 (d, 1 H).

Ejemplo 15(8): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-metoxipropil) bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.28 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

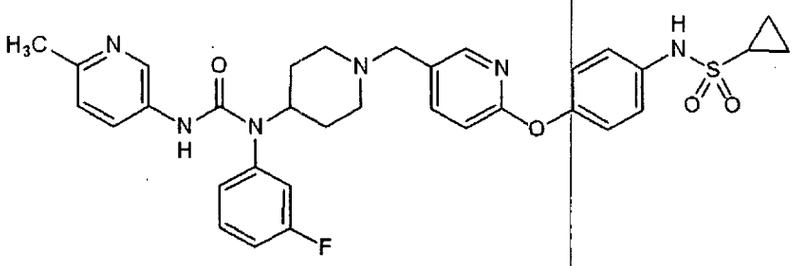
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.32 - 1.51 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 -1.92 (m, 2 H), 2.07 -2.23 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.11 (q, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 4 H), 4.47 - 4.62 (m, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 7.16 - 7.30 (m, 3 H), 7.44 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplo 15(9): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(2-hidroxietil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.53 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.33 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.81 - 2.96 (m, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 2 H) 3.44 (s, 2 H) 3.99 - 4.06 (m, 2 H) 4.54 (tt, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 4 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (d, 2 H) 7.50 (dt, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.77 (dd, 1 H) 7.93 (d, 2 H) 8.06 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H).

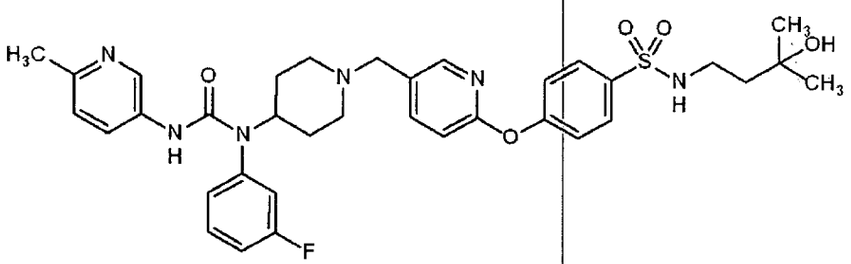
Ejemplo 15(10): N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil} ciclopropanosulfonamida



TLC: Rf 0.62 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0.93 -1.02 (m, 2 H), 1.14 -1.22 (m, 2 H), 1.33 -1.49 (m, 2 H), 1.79 -1.89 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 2.42 - 2.54 (m, 4 H), 2.82 - 2.93 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 4.46 - 4.60 (m, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.02 - 7.12 (m, 4 H), 7.18 - 7.31 (m, 3 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)

Ejemplo 15(11): 4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil)bencenosulfonamida



TLC: Rf 0.24 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ1.19 (s, 6 H), 1.32 - 1.52 (m, 2 H), 1.65 (t, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.22 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.82 - 2.94 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.99 (dt, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.17 - 7.28 (m, 3 H), 7.50 (td, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.83 - 7.91 (m, 2 H), 8.05 (d, 1H), 8.11 (d, 1 H).

Ejemplos 16(1)-16(138):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de

amina; y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 16(1): N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(3-hidroxipropil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.50 (dt, J=6.5, 8.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5,2.5Hz, 1H), 7.77 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(2): N-(2-metoxietil)-4-[(5-{[4-((6-metil-3-piridinil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] bencenosulfonamida
TLC: Rf 0.43 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.44 (m, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 4H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(3): N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,N'-bis(6-metil-3-piridinil)urea
TLC: Rf 0.20 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.57-1.74 (m, 2H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.31-

3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(4): 4-[(5-{[4-((4-clorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.35 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.9Hz, 1H).

Ejemplo 16(5): N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,N'-bis(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol = 85:15);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 7H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 4.51-4.63 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.72-7.79 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(6): 4-{[5-({4-[{[(5-cloro-2-piridinil)amino]carbonil}(6-metil-3-piridinil)amino]-1-piperidinil}metil)-2-piridinil]oxi}-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m,

2H), 2.64 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 4H), 4.49-4.61 (m, 1H), 4.81 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 8.09 (dd, J=8.8, 0.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(7): 5-({[(4-clorofenil)(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)amino]carbonil} amino)-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.49 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.4Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Ejemplo 16(8): 5-{[((4-clorofenil){1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}amino)carbonil] amino}-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.45 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.26 (m, 5H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H).

Ejemplo 16(9): N'-(5-cloro-2-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.49 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.1, 2.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.03 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(10): 2-fluoro-5-({[(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)benzamida

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.44 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 4H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.76 (br. s, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.63-6.73 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.38 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(11): 2-fluoro-5-({[{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} (6-metil-3-piridinil)amino] carbonil}amino)benzamida

TLC: Rf 0.37 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.48-4.62 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.64-6.73 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=11.4, 9.2Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.4, 2.9Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.2, 2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 8.00-8.07 (m, 2H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(12): N-(4-clorofenil)-N'-(5-cloro-2-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea

TLC: Rf 0.55 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H),7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(13): 4-[(5-{[4-((4-clorofenil){[(5-cloro-2-piridinil) amino] carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.40 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.14 (q, J =5.8Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.80 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(14): N-(2-metoxietil)-4-[(5-{[4-((5-metil-2-piridinil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.65-1.81 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.88 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d,

J=8.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(15): N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(5-metil-2-piridinil)-N'-(6-metil-3-piridinil) urea

TLC: Rf 0.53 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.59-1.82 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 1H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0HZ, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (ddd, J=8.5, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(16): N'-(5-cloro-2-piridinil)-N-ciclopropil-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} urea

TLC: Rf 0.18 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.89-1.11 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.60-1.81 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.02-2.18 (m, 4H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 0.7Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.2,2.6Hz, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H)

Ejemplo 16(17): 4-{[5-({4-[{[(5-cloro-2-piridinil)amino]carbonil} (ciclopropil) amino]-1-piperidinil}metil)-2-piridinil]oxi}-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.37 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.88-1.12 (m, 4H), 1.69-1.84 (m, 2H), 1.98-2.19 (m,

4H), 2.47-2.57 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05-8.14 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(18): 1-ciclopropil-1-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-3-(6-metil-3-piridinil) urea
TLC: Rf 0.20 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.89-1.07 (m, 4H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 4H), 2.45-2.57 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.96-4.12 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(19): 4-({5-[(4-{ciclopropil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida
TLC: Rf 0.33 (diclorometano: metanol ==9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.90-1.08 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 4H), 2.46-2.58 (m, 4H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.98-4.12 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(20): 2-fluoro-5-{[(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino] sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(5-metil-2-piridinil)carbamoil] amino}benzamida
TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.61-1.77 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.08-2.19 (m,

2H), 2.42 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 4H), 4.40 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.43 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(21): 2-fluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(5-metil-2-piridinil)carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.46 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.78 (m, 5H), 1.85-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.82-2.94 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.78 (brs, 1H), 6.69 (brd, J=12.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.06 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.44 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.5, 0.5Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.02-8.10 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(22): 5-[(ciclopropil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.38 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.87-1.08 (m, 4H), 1.39-1.80 (m, 5H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 4H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 5.73-5.85 (m, 1H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 3H), 8.10 (ddd, J=9.0, 4.6, 2.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(23): 5-{[ciclopropil(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino] sulfonil}

fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.88-1.08 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.43-2.54 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.93-4.10 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.06-8.15 (m, 2H).

Ejemplo 16(24): 4-({5-[(4-{ciclobutil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.47 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.60-1.89 (m, 4H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.15-2.47 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.2Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.83-7.93 (m, 3H), 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(25): 1-ciclobutil-1-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-3-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.34 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.87 (m, 7H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.16-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(26): 4-({5-[(4-{2-butin-1-il[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.80 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.88-2.99 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.19-4.38 (m, 1H), 4.82 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 3H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(27): 1-(2-butin-1-il)-1-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-3-(6-metil-3-piridinil) urea

TLC: Rf 0.43 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.46 (s, 1H), 1.56-1.82 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.82-2.99 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.37 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(28): 2,4-difluoro-5-{[(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino] sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(3-metilbutil) carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.04 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H)

Ejemplo 16(29): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(3-metilbutil) carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.27 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 11H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.12 (d, J=2.1Hz, 1H)

Ejemplo 16(30): 5-{[(ciclobutilmetil)(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil) amino] sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.27 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.83-7.90 (m, 4H), 8.12 (d, J=1.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(31): 5-{[(ciclopropilmetil)(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil) amino] sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.35 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.33-0.38 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.75-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.23 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87-7.94 (m, 4H), 8.11 (d, J=2.1Hz, 1H).

Ejemplo 16(32): 2,4-difluoro-5-{[(2-hidroxibutil)(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil) amino]sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino} benzamida

TLC: Rf 0.31 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H), 8.11-8.20 (m, 2H).

Ejemplo 16(33): 5-{[3-butin-1-il(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.05 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H) ,7.88 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.11 (d, J=1.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(34): 1-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-1-isobutil-3-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.45 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.00 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.61-1.86 (m, 6H), 1.86-2.03 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 4H), 3.06 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.75 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.87 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(35): 5-{[2-butin-1-il(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.50 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.68-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.41-3.46 (m,

2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 4.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=l 1.4, 9.0Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(36): 5-[(2-butin-1-il{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.41 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.39-1.51 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 6H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 5.79 (s, 1H), 6.64-6.80 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.10 (dd, J=11.4, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.68-7.81 (m, 4H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8,13 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(37): 2-fluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(isobutil)carbamoil]amino} benzamida

TLC: Rf 0.39 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.58-1.87 (m, 6H), 1.87-2.04 (m, 4H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.84-2.99 (m, 4H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.67-6.79 (m, 1H), 6.98 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.99 (ddd, J=9.0,4.5, 3.0Hz, 1H), 8.12 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(38): 1-(3-fluorofenil)-1-{1-[(6-{4-[(4-metoxi-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-3-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.51 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.81-1.95 (m,

4H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.54 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(39): 1-(3-fluorofenil)-3-(6-metil-3-piridinil)-1-(1-{[6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)urea

TLC: Rf 0.66 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.81-2.06 (m, 5H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(40): 1-(3-fluorofenil)-1-{1-[(6-{4-[(4-fluoro-1-piperidinil) sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-3-(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.69 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.51 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 6H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.84-3.00 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.61 (m, 1H), 4.64-4.87 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.93 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.07 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(41): 1-{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-1-(3-fluorofenil)-3 -(6-metil-3-piridinil)urea

TLC: Rf 0.70 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.01-2.22 (m,

6H), 2.47 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 4H), 3.45 (s, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.50 (td, J=8.0, 6.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(42): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.39 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 9H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.83-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73-7.80 (m, 3H), 8.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(43): 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil} metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.49 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H), 8.67 (dd, J=9.1, 8.3Hz, 1H)

Ejemplo 16(44): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(metilamino)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.57 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.81 (m, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.69 (d, J=5.3Hz, 3H), 2.86-2.99

(m, 2H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 4.45 (q, J=5.3Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (t, J=8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(45): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(dimetilamino)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.61 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.45-6.58 (m, 1H), 6.75 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(46): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.78 (m, 11H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 4H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.5Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.0, 0.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.63-8.71 (m, 1H).

Ejemplo 16(47): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-metoxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.56 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.55-1.81

(m, 8H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-3.05 (m, 4H), 3.12-3.25 (m, 4H), 3.25-3.34 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.67 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(48): 2-(5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorofenil)acetamida

TLC: Rf 0.54 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 8H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.56 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.08-4,23 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.54 (brs, 1H), 6.44 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.5, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.09 (t, J=8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(49): 5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]sulfonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.48 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 8H), 1.89-2.06 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 5.74 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.51 (brd, J=9.5Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.69 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(50): 5-{[{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(pentil)carbamoil]amino}-

2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.93 (t, J=6.5Hz, 3H), 1.27-1.44 (m, 4H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.00-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 2H), 3.13-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.51 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(51): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4,4-difluoro-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.48 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 2.01-2.22 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.14-3.28 (m, 6H), 3.45 (s, 2H), 4.10-4.26 (m, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(52): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-fluoro-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.51 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 4H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 4.65-4.88 (m, 1H), 5.77 (brs, 1H), 6.38 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.24 (4, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(53): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil)sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.38 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 6H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 5.79 (brs, 1H), 6.39 (brd, J=3.0Hz, 1H), 6.53 (brd, J=9.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.66 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(54): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(ciclopropilamino)sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.44 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.34-0.53 (m, 4H), 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.34 (m, 2H), 1.40-1.76 (m, 6H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.90 (d, 1H), 6.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 3H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.81 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.87 (brs, 1H), 8.05 (brs, 1H).

Ejemplo 16(55): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(ciclobutilamino)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.81 (m, 10H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.90 (d, 1H), 6.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.04 (brs, 1H).

Ejemplo 16(56): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(ciclopentilamino)sulfonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.54 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.77 (m, 16H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 3H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.57-7.75 (m, 5H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.04 (brs, 1H).

Ejemplo 16(57): 5-{[butil(1-{[6-(4-{[(4,4-difluorociclohexil)amino] sulfonil}fenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.51 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.54-1.99 (m, 10H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.09-3.28 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.83-3.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.59-7.75 (m, 4H), 7.77 (brs, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.04 (brs, 1 H).

Ejemplo 16(58): 5-{[(1-{[6-(4-acetilfenoxi)-2-metil-3-piridinil] metil}-4-piperidinil)(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.54 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.7Hz, 2H).

Ejemplo 16(59): 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.55-1.77

(m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (d, J=4.9Hz, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.37 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.64-8.71 (m, 1H).

Ejemplo 16(60): 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(butil)carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.43 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.52-1.77 (m, 6H), 2.07-2.20 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.46-3.81 (m, 8H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.36-6.41 (m, 1H), 6.47-6.58 (m, 1H), 6.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.63-8.71 (m, 1H).

Ejemplo 16(61): 5-({butil[1-({6-[4-(dimetilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.24 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.57-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.00-3.24 (m, 8H), 3.42 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.70 (m, 1H).

Ejemplo 16(62): 5-({butil[1-({6-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.48 (acetato de etilo: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.3Hz, 3H),-1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m,

2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.09-4.24 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.99-6.08 (m, 1H), 6.37 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.64-8.72 (m, 1H).

Ejemplo 16(63): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(4-metil-1-piperazinil) carbonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36-2.51 (m, 7H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.46-3.89 (m, 4H), 4.10-4.24 (m, 1H), 5.74 (br. s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(64): 5-({butil[1-({6-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.53 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.55-1.90 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.52 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.86 (m, 1H).

Ejemplo 16(65): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)metil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.80 (m, 6H), 2.03-2.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.99 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.71-5.80

(m, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(66): 5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[(metilsulfonil)amino]metil} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.43 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.50 (m, 2H), 1.50-1.85 (m, 6H), 2.02-2.22 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.33 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.81 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.77-5.93 (m, 1H), 6.30-6.43 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(67): N-{4-[(5-{[4-((6-metil-3-piridinil){[(6-metil-3-piridinil) amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] fenil} metanosulfonamida

TLC: Rf 0.28 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 1.04-1.24 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.21-4.35 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.6Hz, 1H), 9.65 (s, 1H).

Ejemplo 16(68): N-{4-[(5-{[4-((5-metil-2-piridinil){[(6-metil-3-piridinil) amino]carbonil}amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi] fenil} metanosulfonamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.62-1.79 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.43 (s,

2H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, -2H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.41 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(69): N-(4-{[5-({4-[{[(5-cloro-2-piridinil)amino]carbonil}(ciclopropil)amino]-1-piperidinil}metil)-2-piridinil]oxi}fenil) metanosulfonamida

TLC: Rf 0.33 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.86-1.13 (m, 4H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 4H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.43-6.55 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.60 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 8.05-8.12 (m, 3H), 8.15 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(70): N-[4-({5-[(4-{ciclopropil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil]metanosulfonamida

TLC: Rf 0.22 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.90-1.07 (m, 4H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.95-2.16 (m, 4H), 2.44-2.58 (m, 4H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.96-4.13 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.26 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(71): 2-fluoro-5-{[(5-metil-2-piridinil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}benzamida

TLC: Rf 0.40 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.57-1.75 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 4.39 (tt, J=12.0, 4.0Hz, 1H), 5.81 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 6.70 (brd, J=11.5Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02-7.16 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (d,

J=9.0Hz, 2H), 7.45 (dd, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.01-8.09 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(72): N-[4-({5-[(4-{ciclobutil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida
TLC: Rf 0.31 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.87 (m, 5H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.47-3.60 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 3H), 7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(73): N-[4-({5-[(4-{2-butin-1-il[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida
TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.58-1.80 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.06-7.18 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(74): N-[4-({5-[(4-{(3-metil-2-buten-1-il)[(6-metil-3-piridinil) carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi) fenil] metanosulfonamida
TLC: Rf 0.59 (cloroformo: metanol -10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 4H), 1.73 (s, 3H),1.73 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(75): N-[4-({5-[(4-{(ciclobutilmetil)[(6-metil-3-piridinil) carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 8H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(76): N-[4-({5-[(4-{(3-metilbutil)[(6-metil-3-piridinil) carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida

TLC: Rf 0.54 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.73 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(77): 2,4-difluoro-5-{[(3-metilbutil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil] amino} benzamida

TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.50-1.90 (m, 7H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H)

Ejemplo 16(78): 5-{[(ciclobutilmetil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.24 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.90 (m, 8H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(79): 5-{[(ciclopropilmetil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.34-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H),1.06 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(80): 2,4-difluoro-5-{[(2-hidroxibutil){1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino} benzamida

TLC: Rf 0.27 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (m, 1H).

Ejemplo 16(81): 5-[(3-butin-1-il{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, J=1.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(82): N-[4-({5-[(4-{butil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil]metanosulfonamida
TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(83): N-[4-({5-[(4-{(ciclopropilmetil)[(6-metil-3-piridinil) carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida
TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.37-0.39 (m, 2H), 0.76-0.79 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 4H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(84): N-[4-({5-[(4-{(2-hidroxibutil)[(6-metil-3-piridinil) carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida
TLC: Rf 0.36 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.02 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.10-3.50 (m, 2H),

3.44 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

Ejemplo 16(85): N-[4-({5-[(4-{3-butin-1-il[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil]metanosulfonamida
TLC: Rf 0.38 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.40-1.80 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.21 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.66 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(86): 5-[(2-butin-1-il{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2-fluorobenzamida
TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.67-1.78 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 3H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.14-4.31 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.63-6.85 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(87): 2,4-difluoro-5-{[(3-metil-2-buten-1-il){1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil] amino}benzamida
TLC: Rf 0.29 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.61 (s, 6H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.90 (m, 1H),

8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(88): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2-fluorobenzamida
TLC: Rf 0.40 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.74 (dd, J=8.4, 2.7Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(89): N-[4-({5-[(4-{isobutil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-2-piridinil}oxi)fenil]metanosulfonamida
TLC: Rf 0.48 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.89 (m, 4H), 1.89-2.15 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=7.5Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.69 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(90): 2-fluoro-5-[(isobutil{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]benzamida
TLC: Rf 0.39 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.56-1.90 (m, 4H), 1.90-2.15 (m, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.5, 0.5Hz, 1H), 7.09 (dd, J=11.5, 9.0Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 8.00 (ddd, J=9.0, 4.5, 3.0Hz, 1H), 8.06 (dd, J=2.5, 0.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(91): 5-[(2-butin-1-il{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-

piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.79 (cloroformo: metanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.66-1.95 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 4.00-4.17 (m, 3H), 6.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.31 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.82 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.6, 7.9Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(92): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino}benzamida
TLC: Rf 0.80 (cloroformo: metanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.95 (m, 6H), 2.04-2.23 (m, 2H), 2.89-3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.12-3.27 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.76-7.90 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(93): 5-[(3-buten-1-il{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.79 (cloroformo: metanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.66-1.94 (m, 4H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.98-5.20 (m, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.77-7.91 (m, 2H), 8.05 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(94): 5-{[(ciclopentilmetil){1-[(6-{4-(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.63 (cloroformo: metanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.21-1.37 (m, 2H), 1.49-2.00 (m, 8H), 2.07-2.32 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.97-3.03 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.77-3.96 (m, 1H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.07-7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.27-7.35 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H), 8.05 (d,

J=1.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(95): 2-{5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorofenil} acetamida

TLC: Rf 0.56 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(96): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2-fluorobenzamida

TLC: Rf 0.56 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (m, 1H).

Ejemplo 16(97): N-[4-({5-[(4-{butil[(5-ciano-2,4-difluorofenil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida

TLC: Rf 0.26 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33-1.46 (m, 2H), 1.54-1.79 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.36 (br. s, 1H), 6.54 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.99 (dd, J=10.7, 8.4Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=8.4, 6.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(98): N-[4-({5-[(4-{butil[(3-metil-5-isoxazolil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida

TLC: Rf 0.36 (diclorometano: metanol =19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.50-1.79 (m, 6H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.98-4.16 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.22-7,27 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(99): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobencenosulfonamida

TLC: Rf 0.40 (acetato de etilo);

^{1}H-NMR (d6-DMSO): δ 0.88 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.39-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.77-2.89 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.82-3.97 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.22 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.49 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.58-7.76 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.38-9.95 (m, 1H).

Ejemplo 16(100): N-[4-({5-[(4-{butil[(6-metil-3-piridinil)carbamoil] amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil] metanosulfonamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.50-1.93 (m, 6H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.19-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.87-4.15 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.40 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(101): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(etilsulfonil)amino]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.41 (diclorometano: acetato de etilo: metanol = 5:5:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.50 (m, 5H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.04-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.82-3.00 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.25 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.46-6.62 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.77-6.94 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(102): 5-{[(ciclobutilmetil){1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.31 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.60-1.95 (m, 8H), 2.00-2.25 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (t, J=8.1Hz, 1H).

Ejemplo 16(103): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.39 (acetato de etilo: metanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.63-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.21-4.36 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.45-6.61 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.26 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(104): 5-{[(ciclopropilmetil){1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil]amino}-2,4-

difluorobenzamida

TLC: Rf 0.42 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 1.04 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.98 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (t, J=8.1Hz, 1H).

Ejemplo 16(105): N-{4-[(5-{[4-(butil{[2,4-difluoro-5-(1,3-oxazol-2-il) fenil]carbamoil}amino)-1-piperidinil]metil}-6-metil-2-piridinil)oxi]fenil} metanosulfonamida

TLC: Rf 0.70 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29-1.48 (m, 2H), 1.53-1.94 (m, 6H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.95-4.12 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.21 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (t, J=8.1Hz, 1H).

Ejemplo 16(106): N-[4-({5-[(4-{butil[(6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)carbamoil]amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil} oxi)fenil]metanosulfonamida

TLC: Rf 0.51 (acetato de etilo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.37 (m, J=7.3Hz, 2H), 1.45-1.61 (m, 2H), 1.61-1.89 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.79-2.92 (m, 4H), 2.92-3.00 (m, 3H), 3.19 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.64-3.79 (m, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.96 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.9Hz, 1H), 9.26-9.38 (m, 1H).

Ejemplo 16(107): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(pentil)carbamoil] amino}

benzamida

TLC: Rf 0.28 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.92 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.20-1.44 (m, 4H), 1.50-1.97 (m, 6H), 2.04-2.27, (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.91-4.20 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.01-7.18 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(108): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino} benzamida

TLC: Rf 0.66 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.55-1.89 (m, 6H), 2.17 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.86-3.04 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.98-4.13 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(109): 2,4-difluoro-5-{[(3-metilbutil){1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.70 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 1H), 1.67-1.93 (m, 4H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.08 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(110): 2,4-difluoro-5-{[(3-metil-2-buten-1-il){1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil]amino}benzamida

TLC: Rf 0.68 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.64-1.87 (m, 4H), 1.75 (d, J=2.6Hz, 6H), 2.16 (s,

2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.07 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.95 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.02-4.22 (m, 1H), 5.10-5.25 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (t, J=8.4Hz, 1H).

Ejemplo 16(111): 5-[(3-buten-1-il{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.68 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.94 (m, 4H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.93-4.08 (m, 1H), 4.96-5.20 (m, 2H), 5.73-5.94 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 16(112): 5-[(3-butin-1-il{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.66 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.69-1.95 (m, 4H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.37 (t, J=2.7Hz, 1H), 2.43-2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.86-4.05 (m, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 16(113): 5-{[(ciclopentilmetil){1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.60 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.21-1.36 (m, 2H), 1.60-1.97 (m, 10H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.82-4.07 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.17 (m, 3H),

7.27 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H).

Ejemplo 16(114): 5-[(butil{1-[(5-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 6H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.88-3.03 (m, 5H), 3.14-3.25 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.07-4.23 (m, 1H), 6.04 (br. s, 1H), 6.41 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.05-7.31 (m, 5H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.64 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(115): 5-[(butil{1-[(4-metil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.40 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H),1.30-1.45 (m, 2H), 1.55-1.90 (m, 6H), 2.05-2.25 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.90 (s, 1H).

Ejemplo 16(116): 5-[(butil{1-[(2-etil-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.47 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H); 1.31-1.46 (m, 2H), 1.49-1.78 (m, 6H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.51Hz, 2H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.12-3.24 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 5.79-5.91 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(117): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-etil-6-{4-[(metilsulfonil) amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.48 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.21-4.37 (m, 1H), 5.78-5.94 (m, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.63-6.74 (m, 1H), 6.93 (t, J=10.2Hz, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.60 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(118): 5-{[(ciclopropilmetil){1-[(2-etil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.39 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.27-0.42 (m, 2H), 0.67-0.82 (m, 2H), 0.83-1.01 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.78 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.41-3.45 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 5.86-6.07 (m, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.71 (t, J=8.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(119): 5-{[(ciclobutilmetil){1-[(2-etil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.43 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.20 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.56-1.99 (m, 6H), 2.01-2.23 (m, 6H), 2.40-2.59 (m, 1H), 2.77 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.99-4.16 (m, 1H), 5.91-6.07 (m, 1H), 6.34-6.42 (m, 1H), 6.49-6.57 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(120): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-2-propil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil) amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.46 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.80-1.07 (m, 6H), 1.19-1.49 (m, 2H), 1.47-1.86 (m, 8H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.3 l'(m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.27 (m, 1H), 5.74-5.95 (m, 1H), 6.29-6.44 (m, 1H), 6.47-6.70 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.61-6.83 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(121): 5-[(butil{1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.52 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24-1.43 (m, 2H), 1.49-1.91 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.11-3.45 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.88-4.07 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H).

Ejemplo 16(122): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.46 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.15 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.98-2.23 (m, 2H), 2.74-2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.83-3.97 (m, 2H), 4.14-4.41 (m, 1H), 5.75-5.92 (m, 1H), 6.38-6.62 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.62-6.79 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.02-7.35 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.58 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(123): 5-{[(ciclopropilmetil){1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.42 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.25-0.45 (m, 2H), 0.59-0.80 (m, 2H), 0.81-1.01 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.46-1.88 (m, 4H), 1.90-2.25 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.15 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.21-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.03-4.40 (m, 1H), 5.83-5.98 (m, 1H), 6.37-6.68 (m, 1H), 6.58 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.74-7.07 (m, 2H), 7.09-7.39 (m, 4H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.70 (t, J=8.8Hz, 1H).

Ejemplo 16(124): 5-{[(ciclobutilmetil){1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil} carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.44 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.42-2.33 (m, 12H), 2.35-2.60 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.26 (m, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 6.28-6.44 (m, 1H), 6.48-6.65 (m, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.37 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(125): 5-[(butil{1-[(2-cloro-6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.71 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.91 (m, 8H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.05-4.28 (m, 1H), 5.98-6.14 (m, 1H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.48-6.64 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.24Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(126): 5-[(butil{1-[(2-metoxi-6-{4-[(metilsulfonil)amino]

fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.77 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 4:1:0.2);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.49 (m, 2H), 1.53-2.26 (m, 8H), 2.91-3.06 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.90-6.03 (m, 1H), 6.35 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(127): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-metoxi-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.47 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.45-1.80 (m, 4H), 1.86 (t, J=2.1Hz, 3H), 1.98-2.27 (m, 2H), 2.79-3.07(m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90-3.99 (m, 2H), 4.16-4.37 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 6.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.60 (t, J=9.0Hz, 1H).

Ejemplo 16(128): 5-{[(ciclobutilmetil){1-[(2-metoxi-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.47 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.42-1.99 (m, 8H), 1.96-2.33 (m, 4H), 2.33-2.65 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.24 (d, J=6.2Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.94-4.20 (m, 1H), 5.79-5.90 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.45-6.69 (m, 1H), 6.90 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.19-7.36 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(129): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-metoxi-6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.45 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.52-1.94 (m, 6H), 2.00-2.31 (m, 2H), 2.87-3.04 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.07-3.22 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(130): 5-[(3-buten-1-il{1-[(2-metoxi-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.57 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.48-1.89 (m, 4H), 1.98-2.24 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.86-3.05 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23-3.37 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.00-4.19 (m, 1H), 5.03-5.30 (m, 2H), 5.66-5.99 (m, 2H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.40-6.64 (m, 2H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.63 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(131): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-2-fenil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.77 (m, 6H), 1.96-2.11 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 5.74-5.85 (m, 1H), 6.32-6.38 (m, 1H), 6.43-6.57 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(132): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{2-metil-4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol = 6:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H),

2.96 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 6.51 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 3H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85 (m, 1H)

Ejemplo 16(133): 5-({butil[1-(2-metil-4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi} bencil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.47 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 90:13:2);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.56-1.77 (m, 6H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.08-4.22 (m, 1H), 5.89 (brs, 1H), 6.39 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.52 (brd, J=8.5Hz, 1H), 6.69-6.86 (br, 1H), 6.77 (dd, J=8.0, 2.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.19-7.25 (m, 3H), 8.69 (dd, J=9.0, 8.5Hz, 1H).

Ejemplo 16(134): 5-[(butil{1-[4-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-2-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.26 (diclorometano: metanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.33-1.47 (m, 2H), 1.52-1.86 (m, 6H), 2.12-2.23 (m, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.59 (m, 1H), 6.74-6.86 (m, 1H), 6.92 (t, J=10.5Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.65-8.72 (m, 1H).

Ejemplo 16(135): 5-[(butil{2-metil-1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.58 (cloroformo: metanol = 6:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.50-1.84 (m, 6H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.99-4.25

(m, 3H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 16(136): 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.54 (acetato de etilo: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.55-1.79 (m, 6H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.11-4.26 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.05 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 16(137): 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenoxi]-3-piridinil} metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.54 (acetato de etilo: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 6H), 2.05-2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.09-4.28 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 16(138): 5-{[(1-{[6-(4-nitrofenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.65 (acetato de etilo: metanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.31 - 1.48 (m, 2H), 1.57 - 1.80 (m, 6H), 2.09 -2.23 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 3.13 - 3.26 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.11 -4.29 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.45 - 6.61 (m, 1H), 6.80 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.68 (t, J=8.7 Hz, 1H).

Ejemplo 17: 5-{[(1-{[6-(4-aminofenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

El procedimiento similar al de Ejemplo 11 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 16(138) en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 8(11) para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

TLC: Rf 0.48 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.26-1.91 (m, 8H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.12-3.36 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.93-4.09 (m, 1H), 6.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H).

Ejemplo 18: 5-{[(1-{[6-(4-acetamidofenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

A una solución del compuesto preparado en Ejemplo 17 (89mg) en dimetilacetamida (3mL) se agregó piridina (50μL) y cloruro de acetilo (22μL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. A la mezcla de reacción se agregó agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 50: 1→20:1) para producir el compuesto de la presente invención (91 mg) con los siguientes datos físicos.

TLC: Rf 0.45 (cloroformo: metanol: amoníaco acuoso = 9:1:0.1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.48 (m, 2H), 1.49-1.92 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.16-3.33 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.87-4.11 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.12 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.4Hz, 1H).

Ejemplos 19(1)-19(2):

El procedimiento similar al de Ejemplo 12 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 17 en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 11, y cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo o un correspondiente compuesto de cloruro de sulfamoilo para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 19(1): 5-{[butil(1-{[6-(4-{[(dimetilamino)sulfonil]amino} fenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.53 (acetato de etilo: metanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.82 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 8H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.77 (m, 3H), 6.91 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 19(2): 5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[(metilamino)sulfonil]amino} fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida TLC: Rf 0.30 (acetato de etilo: metanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.53-1.79 (m, 6H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.77 (d, J=5.4Hz, 3H), 2.85-2.96 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 4.53 (q, J=5.4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.47-6.67 (m, 3H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplos 20(1)-20(32):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de amina, y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente

invención.

Ejemplo 20(1): N-(1-{[6-(4-{[(2-metoxietil)amino]sulfonil}fenoxi)-3-piridinil] metil}-4-piperidinil)-N,2-difenilacetamida

TLC: Rf 0.47 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38-3.45 (m, 4H), 4.59-4.71 (m, 1H), 4.81 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H), 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(2): N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.48 (m, 2H), 1.61-1.82 (m, 4H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 4H), 3.30-3.43 (m, 6H), 3.71-3.82 (m, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 4H), 7.16-7.27 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.65 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(3): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida

TLC: Rf 0.38 (acetato de etilo: metanol =19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(4): 2-ciclohexil-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida

TLC: Rf 0.27 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.63-0.80 (m, 2H), 0.99-1.44 (m, 5H), 1.53-1.68 (m, 5H), 1.70-1.88 (m, 5H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(5): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamida TLC: Rf 0.48 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.03-1.18 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.83 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31-3.42 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(6): 1-acetil-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-4-piperidinacarboxamida

TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.25-1.42 (m, 2H), 1.51-1.84 (m, 6H), 2.01-2.30 (m, 7H), 2.69-2.88 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 4.44-4.67 (m, 2H), 6.53 (br. s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(7): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenilbiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-carboxamida

TLC: Rf 0.57 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.34-1.50 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.80-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.32-3.41 (m, 3H), 4.01 (dd, J=5.6, 2.8Hz, 1H), 4.58-4.73 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.30 (m, 10H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d,

J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(8): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-1-indanocarboxamida
TLC: Rf 0.36 (diclorometano: metanol =19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.31-1.58 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.99-2.18 (m, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.99-3.10 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.73 (t, J=8.1Hz, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 10H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(9): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalencarboxamida
TLC: Rf 0.31 (diclorometano: metanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.35-1.55 (m, 3H), 1.74-2.02 (m, 5H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.48-3.55 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.96-7.16 (m, 7H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.60 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(10): 2-(4-metoxifenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.53 (diclorometano: metanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.42 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(11): 2-(4-cianofenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.61 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.43 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.68 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(12): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N,1-difenilciclopropanocarboxamida

TLC: Rf 0.30 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.82-0.92 (m, 2H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.58-1.77 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 4.47-4.66 (m,.1H), 6.39-6.70 (m, 5H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94-7.17 (m, 8H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(13): 2-(3-metoxifenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida

TLC: Rf 0.42 (diclorometano: metanol =19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.43 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.72 (ddd, J=8.2, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(14): 2-(2-metoxifenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida

TLC: Rf 0.47 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.30-1.44 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.59-4.74 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.02-7.27 (m, 8H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H),

7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(15): N-(5-metil-2-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-2-fenilacetamida
TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.32-1.47 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.51-4.65 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.00-7.26 (m, 9H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H).

Ejemplo 20(16): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil} -N,2-difenilpropanamida
TLC: Rf 0.50 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.19-1.40 (m, 5H), 1.60-1.81 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 2.74-2.87 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 3H), 4.57-4.70 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.07-7.27 (m, 9H), 7.30-7.47 (m, 2H), 7.58 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(17): 2-metoxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida
TLC: Rf 0.51 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.19-1.43 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 11H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(18): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-2-(2-tienil)acetamida
TLC: Rf 0.51 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.29-1.44 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.02-7.16 (m, 5H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(19): 2-(3-metil-5-isoxazolil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.54 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.31-1.47 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.0Hz, 1H).

Ejemplo 20(20): 2-(3-cianofenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.66 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(21): 2-(3-acetilfenil)-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.50 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.28-1.44 (m, 2H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.55-4.69 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.21-7.43 (m, 7H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(22): 2-[3-(1-hidroxietil)fenil]-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil) amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.48 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.27-1.47 (m, 5H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 4.57-4.70 (m, 1H), 4.81 (q, J=6.2Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 4H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(23): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N-fenil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida
TLC: Rf 0.49 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 3H), 4.58-4.71 (m, 1H), 4.83 (dd, J=9.9, 7.9Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.72-6.86 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 5H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.37-7.48 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(24): 2-fluoro-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,2-difenilacetamida
TLC: Rf 0.44 (diclorometano: metanol = 9;1);
^{1} H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.22-1.42 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.59-4.71 (m, 1H), 5.45 (d, J=48.5Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.47 (m, 13H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(25): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-2-fenoxi-N-fenilacetamida
TLC: Rf 0.47 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.33-1.49 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.07-2.17 (m,

2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.58-4.71 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.74-6.94 (m, 4H), 7.07-7.27 (m, 8H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(26): (3S)-3-hidroxi-N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N,3-difenilpropanamida
TLC: Rf 0.35 (diclorometano: metanol = 19:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.24-1.43 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H), 2.79-2.89 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 4.56-4.69 (m, 1H), 4.78 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.98-5.06 (m, 1H), 6.37-6.47 (m, 1H), 6.76-6.87 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.16-7.43 (m, 10H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(27): N-{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}-N, 1-difenilmetanosulfonamida
TLC: Rf 0.53 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.26-1.40 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.61-3.80 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(28): N-[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}(fenil)metil]benzamida
TLC: Rf 0.53 (diclorometano: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.32-1.54 (m, 3H), 1.72-2.00 (m, 4H), 2.78-2.94 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 5.04 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.32-6.44 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.22-7.53 (m, 10H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.73-7.77 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

Ejemplo 20(29): N-[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}(fenil)metil]ciclohexanocarboxamida

TLC: Rf 0.45 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.15-1.96 (m, 17H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.74-2.91 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 4.82 (t, J=8.3Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.5Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.5Hz, 1H).

Ejemplo 20(30): 1-acetil-N-[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(fenil)metil]-4-piperidincarboxamida

TLC: Rf 0.39 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.22-1.96 (m, 11H), 2.08 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 2H), 2.98-3.13 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.78-3.89 (m, 1H), 4.49-4.62 (m, 1H), 4.82 (t, J=8.6Hz, 1H), 5.76 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.3Hz, 1H).

Ejemplo 20(31): N-[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}(fenil)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

TLC: Rf 0.40 (diclorometano: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.19-1.46 (m, 3H), 1.52-1.97 (m, 8H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.83 (t, J=8.7Hz, 1H), 5.73 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08-7.36 (m, 9H), 7.67 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.2Hz, 1H).

Ejemplo 20(32): N-[{1-[(6-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil) metil]-4-piperidinil}(fenil)metil]bencenosulfonamida

TLC: Rf 0.27 (diclorometano: metanol = 19:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.13-1.37 (m, 3H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.74-1.97 (m, 3H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.99 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.06-7.15 (m, 5H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.65 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=2.3Hz, 1H).

Ejemplos 21(1)-21(31):

El procedimiento similar al de Ejemplo 8 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 7 o un correspondiente compuesto de amina, y un correspondiente compuesto de aldehído en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 4 para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 21(1): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.12 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30-1.90 (m, 10H), 2.09-2.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.60-3.82 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.98-4.16 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 21(2): 5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.30 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24-1.49 (m, 4H), 1.52-1.97 (m, 6H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.54-3.88 (m, 8H), 3.95-4.13 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.21 (m, 3H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(3): 5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil] carbonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil) carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.27 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.44-1.95 (m, 10H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 1H),

6.75 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(4): 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.38 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.94 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.53-3.78 (m, 8H), 3.95-4.14 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 21(5): 5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(2-butin-1-il)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.40 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.90-3.06 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.53-3.76 (m, 8H), 4.06 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.09-4.19 (m, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H).

Ejemplo 21(6): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil) metil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil] amino} benzamida

TLC: Rf 0.23 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.54-1.95 (m, 6H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.12 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(7): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-metil-6-{4-[(metilsulfonil)metil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.23 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.95 (m, 2H), 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.96 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(8): 5-[(butil{1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil)metil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.56 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.34-1.48 (m, 2H), 1.46-1.86 (m, 6H), 1.93-2.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.82-2.98 (m, 2H), 3.09-3.25 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.94-4.41 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.60-5.89 (m, 1H), 6.28-6.43 (m, 1H), 6.41-6.56 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 21(9): 5-[(2-butin-1-il{1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil)metil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.56 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.45-1.80 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 3H), 1.99-2.26 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.84-3.01 (m, 2H), 3.19-3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.17-4.44 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.64-5.83 (m, 1H), 6.34-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.03-7.32 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.59 (t, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 21(10): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(2-isopropil-6-{4-[(metilsulfonil) metil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino} benzamida

TLC: Rf 0.54 (cloroformo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.55-1.83 (m, 6H), 1.95-2.24 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 4.05-4.23 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 5.73-5.95 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.66 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 21(11): 2,4-difluoro-5-{[(1-{[2-metil-6-(4-{[(metilsulfonil) amino] metil}fenoxi)-3 -piridinil]metil}-4-piperidinil)(propil)carbamoil] amino} benzamida

TLC: Rf 0.13 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.73 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.13-3.27 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.89-4.15 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(12): 5-{[2-butin-1-il(1-{[2-metil-6-(4-{[(metilsulfonil)amino] metil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil] amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.17 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.67-1.98 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.06 (d, J=2.2Hz, 2H), 4.07-4.18 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.62 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.01-7.21 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 7.9Hz, 1H).

Ejemplo 21(13): 5-{[butil(1-{[2-isopropil-6-(4-{[(metilsulfonil)amino] metil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.26 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.28-1.43 (m, 2H), 1.49-1.90 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.89-3.02 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.91-4.12 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(14): 2,4-difluoro-5-{[(1-{[2-isopropil-6-(4-{[(metilsulfonil) amino]metil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)(propil)carbamoil] amino}benzamida

TLC: Rf 0.23 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.54-1.93 (m, 6H), 2.05-2.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.94-4.10 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(15): 5-{[2-butin-1-il(1-{[2-isopropil-6-(4-{[(metilsulfonil) amino]metil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida TLC: Rf 0.27 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.91 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 2H), 4.05 (d, J=2.3Hz, 2H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.04-7.22 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.95 (t, J=8.4Hz, 1H).

Ejemplo 21(16): 5-({butil[1-({2-isopropil-6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.53 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H).

Ejemplo 21(17): 2,4-difluoro-5-({[1-({2-isopropil-6-[4-(metilsulfonil) fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil](propil)carbamoil}amino) benzamida

TLC: Rf 0.50 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.29-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.66-1.92 (m, 4H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.89-4.11 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12 (t, J=10.3Hz, 1H), 7.34 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, J=9.0Hz, 2H).

Ejemplo 21(18): 5-({2-butin-1-il[1-({2-isopropil-6-[4-(metilsulfonil) fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.58 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 1.14 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.68-1.92 (m, 4H), 1.81 (t, J=2.0Hz, 3H), 2.08-2.22 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.05 (d, J=2.0Hz, 2H), 4.08-4.13 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.14 (t, J=10.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H).

Ejemplo 21(19): 2,4-difluoro-5-({[1-({2-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil](propil)carbamoil}amino)benzamida

TLC: Rf 0.20 (acetato de etilo: metanol = 20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.63-1.81 (m, 6H), 2.07-2.23

(m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.11-3.23 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06-4.27 (m, 1H), 5.68- 5.82 (m, 1H), 6.32-6.40 (m, 1H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.87-7.96 (m, 2H), 8.60-8.70 (m, 1H).

Ejemplo 21(20): 5-({2-butin-1-il[1-({2-metil-6-[4-(metilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.30 (acetato de etilo: metanol = 20:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.63-1.82 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 3H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.21-4.39 (m, 1H), 5.67-5.80 (m, 1H), 6.46-6.60 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.58 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H).

Ejemplo 21(21): 5-[(2-butin-1-il{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil)sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida
TLC: Rf 0.34 (acetato de etilo: metanol = 9:1);
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.66-1.81 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.2Hz, 3H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, J=7.3Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.22-4.38 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.47-6.63 (m, 1H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.7Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.59 (dd, J=8.6Hz, 1H).

Ejemplo 21(22): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil) sulfonil] fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil] amino}benzamida
TLC: Rf 0.30 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.62-1.81 (m, 6H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.47 (d, J=7.1Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.09-4.27 (m, 1H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.47-6.62 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.65 (t, J=8.8Hz, 1H).

Ejemplo 21(23): 2,4-difluoro-5-{[{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil) sulfonil]fenoxi}-2-isopropil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil) carbamoil]amino}benzamida

TLC: Rf 0.24 (acetato de etilo: metanol = 20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 4.08-4.24 (m, 1H), 4.43-4.56 (m, 1H), 5.65-5.79 (m, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 8.60-8.69 (m, 1H).

Ejemplo 21(24): 5-[(butil{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil)sulfonil] fenoxi}-2-isopropil-3 -piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.29 (acetato de etilo: metanol = 20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.30-1.47 (m, 2H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.05-2.24 (m, 3H), 2.84-2.98 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 5.64-5.82 (m, 1H), 6.32-6.41 (m, 1H), 6.45-6.59 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H) 8.61-8.70 (m, 1H).

Ejemplo 21(25): 5-[(2-butin-1-il{1-[(6-{4-[(3-hidroxi-1-azetidinil)sulfonil]

fenoxi}-2-isopropil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.32 (acetato de etilo: metanol = 20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 1.14 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.63-1.82 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 3H), 2.06-2.19 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.19-4.37 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 1H), 5.66-5.85 (m, 1H), 6.46-6.61 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (dd, J=10.4, 10.4Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H) 8.56 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H).

Ejemplo 21(26): 5-[(butil{1-[(6-{2-cloro-4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.44 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.52-1.81 (m, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.83-2.97 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.40 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (t, J=10.5Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.41 (t, J=1.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.69 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 21(27): N-(4-{[5-({4-[butil(ciclohexilcarbamoil)amino]-1-piperidinil}metil)-6-metil-2-piridinil]oxi}fenil)metanosulfonamida

TLC: Rf 0.42 (cloroformo: metanol =10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.08-1.42 (m, 8H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.56-1.94 (m, 8H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.50-3.66 (m, 1H), 3.88-4.04 (m, 1H), 5.63 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 21(28): N-[4-({5-[(4-{butil[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbamoil]

amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil]
metanosulfonamida
TLC: Rf 0.23 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.22-1.80 (m, 16H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.59-3.79 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 5.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.29 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H).

Ejemplo 21(29): N-[4-({5-[(4-{butil[(4,4-difluorociclohexil)carbamoil]
amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil]
metanosulfonamida
TLC: Rf 0.33 (cloroformo: metanol =10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-2.24 (m, 18H), 2.46 (s, 3H), 2.86-3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.87-4.04 (m, 1H), 5.86 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 21(30): N-(4-{[5-({4-[butil(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)
amino]-1-piperidinil}metil)-6-metil-2-piridinil]oxi}fenil)
metanosulfonamida
TLC: Rf 0.26 (cloroformo: metanol = 10:1);
^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27-1.36 (m, 2H), 1.38-1.86 (m, 10H), 2.08-2.26 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.72-3.86 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 3H), 5.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplo 21(31): N-[4-({5-[(4-{[(1-acetil-4-piperidinil)carbamoil](butil)
amino}-1-piperidinil)metil]-6-metil-2-piridinil}oxi)fenil]
metanosulfonamida
TLC: Rf 0.17 (cloroformo: metanol = 10:1);

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.15-1.99 (m, 12H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.59-2.78 (m, 2H), 2.87-3.02 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.02-3.25 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.73-4.07 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 1H), 5.88 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 1H).

Ejemplos 22(1)-22(2):

El procedimiento similar al de Ejemplo 12 se llevó a cabo usando el compuesto preparado en Ejemplo 17 en lugar del compuesto preparado en Ejemplo 11, y un correspondiente compuesto de cloruro de sulfamoilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 22(1): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(1-pirrolidinilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.52 (acetato de etilo: metanol = 9:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.47-1.79 (m, 8H), 1.80-1.91 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 4.07-4.27 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 6.38 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.46-6.64 (m, 2H), 6.92 (t, J=10.6Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.68 (t, J=8.7Hz, 1H).

Ejemplo 22(2): 5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(1-piperidinilsulfonil)amino] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida

TLC: Rf 0.35 (acetato de etilo: metanol = 20:1);

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.98 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.28-1.81 (m, 14H), 2.03-2.20 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.84-2.97 (m, 2H), 3.11-3.30 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 4.06-4.26 (m, 1H), 5.73-5.87 (m, 1H), 6.33-6.41 (m, 1H), 6.43-6.61 (m, 3H), 6.91 (dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H),

7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.62-8.72 (m, 1H).

Ejemplo Biológico

Se comprobó por el siguiente procedimiento que el compuesto representado por fórmula (I) de la presente invención une fuertemente un receptor de quimiocina (especialmente CCR5). Este procedimiento se llevó a cabo por MDS Corporation en Taiwán.

Ejemplo Biológico 1: prueba de unión a CCR5

Una fracción de membrana de la célula CHO-K1, que sobreexpresa de manera estable el CCR5 humano, se suspendió en amortiguador de análisis (50 mM HEPES/0.5%BSA/1 mM cloruro de calcio/5 mM cloruro de magnesio, pH 7.4) y se dispensó en una placa de polipropileno de 48 pocillos con fondo en U, en la cantidad correspondiente e 1 μg de proteína/pocillo. A continuación se agregó un ligando no marcado con el fin de obtener una concentración de 0.1 μM en un grupo de unión no específica, agregando simultáneamente un compuesto para obtener una concentración final de 0.003 a 0.3 μM en un grupo de compuesto. Posteriormente se agregó [^{125}I]MIP-1β para obtener una concentración final de 0.1 nM y una mezcla de esto se incubó a 25°C durante 120 minutos. La fracción de membrana se atrapó con un filtro, se lavó y, a continuación, se midió la radioactividad de [^{125}I]MIP-β mediante un contador γ.

Se determinó el Índice de Inhibición (%) del compuesto de prueba por la siguiente fórmula.

Índice de Inhibición = [(Ec - Ea)/Ec] x 100

Ec: Radioactividad cuando se agrega solución de control DMSO – radioactividad del grupo de unión no específica

Ea: Radioactividad cuando de agrega el compuesto de prueba – radioactividad del grupo de unión no específica

Como resultado, se descubrió que el compuesto de la presente invención muestra un valor IC_{50} de 10 μM o menos. Por ejemplo, tanto el valor IC_{50} del compuesto preparado en Ejemplo 15(1) como el de los

compuestos preparados en Ejemplo 16(61) y Ejemplo 16(62) fueron 0.1 μM o menos.

Ejemplo Biológico 2: Experimento de evaluación de la actividad inhibitoria contra enzimas metabolizantes de fármaco del compuesto de la presente invención

(i) Actividad inhibitoria contra CYP2C9 humano

La actividad inhibitoria contra el CYP2C9 humano del compuesto de la presente invención puede evaluarse por el método de Sato et al. (Yakubutsudotai (Xenobio. Metabol. and Dispos.), 16(2), 115-126 (2001)), que se ha perfeccionado en la exactitud o la sensibilidad de análisis,

(ii) Actividad inhibitoria contra CYP3A4 humano

La actividad inhibitoria contra el CYP3A4 humano del compuesto de la presente invención puede evaluarse mediante el método perfeccionado descrito en Drug Metabolism and Disposition, Vol. 28(12), 1440-1448 (2000).

Por ejemplo, se preparó una solución de reacción compuesta de solución amortiguadora de fosfato de potasio (pH 7.4) (concentración final: 200 mM), hexahidrato de cloruro de magnesio (concentración final: 5 mM), sustrato (7-benciloxiquinolina (7-BQ), concentración final: 40 μM), y microsoma de sistema de expresión (Daiichikagakuyakuhin, concentración final: 0.25 mg/mL). 100 μL de la solución de reacción se dispensa en una placa de 96 pocillos, y se agregan 50 μL de una solución acuosa que contiene un compuesto de prueba y 0.8% acetonitrilo y llevar a cabo 10 minutos de preincubación a 37°C. Se agregan 50 μL de fosfato dinucleótido adenina nicotinamida reducida (NADPH, 4 mM) para iniciar la reacción. Se midió la intensidad de la fluorescencia de cada pocillo al momento de agregar NADPH y posteriormente se incubó durante 30 minutos. Se midieron la longitud de onda de excitación a 409 nm y la longitud de onda de emisión a 530 nm de quinolinol, que es un metabolito del sustrato. Se determinó el Índice de Inhibición (%) del compuesto de prueba por la siguiente fórmula para obtener el valor IC_{50}.

Índice de Inhibición (%) = [1-{(medido cuando se agrega un compuesto de prueba) - (valor del blanco)/(valor del control – valor del blanco)}]x 100

Como resultado se descubrió que los compuestos de la presente invención escasamente ejercen el efecto inhibitorio de CYP3A4. Por ejemplo, los valores IC_{50} de los compuestos preparados en Ejemplo 16(60), Ejemplo 16(61) y Ejemplo 16(63) fueron 30 μM o más.

Ejemplo de Formulación

Ejemplo de Formulación 1

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea (10 g), carboximetilcelulosa cálcica (desagregante, 2.0 g), estearato de magnesio (lubricante, 1.0 g), celulosa microcristalina (87 g) se mezclaron de manera convencional, se punzonaron para producir un total de 1.000 tabletas, cada una de las cuales contenía 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo de Formulación 2

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil)urea (10 g), mannitol (200 g) y agua destilada (5 L) se mezclaron de manera convencional. A continuación la solución se filtró a través de un filtro a prueba de polvo, y luego se envasaron alícuotas de 5 ml en ampollas, que se autoclavaron para producir 1.000 ampollas, cada una de las cuales contenía 10 mg de ingrediente activo.

POSIBILIDAD DE APLICACIÓN INDUSTRIAL

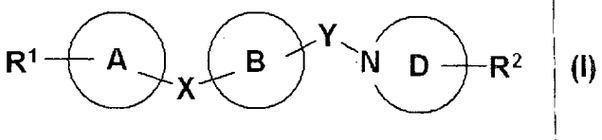
Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) unen específicamente el receptor de quimiocina, en especial CCR5, y poseen actividad antagonista contra él, de modo que son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con CCR5, por ejemplo, varias enfermedades inflamatorias (asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis,

artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, enfermedad intestinal inflamatoria tales como colitis ulcerosa, etc.; enfermedades inmunológicas (enfermedades autoinmunitarias, rechazo en transplantes de órganos (rechazo de un órgano sólido, rechazo de injerto de células de islotes pancreáticos en el tratamiento de diabetes, enfermedad de injerto contra anfitrión - *graft-versus-host disease*), etc.; inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple, etc.; enfermedades infecciosas (infección con virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, infección con RSV, etc.; enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.; enfermedades cardiovasculares (arteriosclerosis, lesión por reperfusión isquémica, etc.; síndrome disneico agudo, choque que acompaña la infección bacteriana, diabetes sacarina, metástasis de cáncer, etc.

508

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



(I)

en donde R^1 representa (1)-$N(R^{1A})SO_2$-R^{1B}, (2)-$SO_2NR^{1C}R^{1D}$, (3)-$COOR^{1E}$, (4) -OR^{1F}, (5) -$S(O)_mR^{1G}$, (6) -$CONR^{1H}R^{1J}$, (7) -$NR^{1K}COR^{1L}$, (8) un grupo ciano, (9) un grupo nitro, (10) -$NR^{1M}R^{1N}$, (11) -$N(R^{1P})SO_2NR^{1Q}R^{1R}$, (12) -$N(R^{1S})SO_2N(R^{1T})COOR^{1U}$, (13) -$N(R^{1AA})C(=O)NR^{1BB}R^{1CC}$, (14) -$N(R^{1DD})C(=S)NR^{1EE}R^{1FF}$, (15) -$COR^{1GG}$, (16) -$C(R^{1HH}R^{1JJ})OR^{1KK}$, (17) -$C(R^{1LL}R^{1MM})N(R^{1NN})SO_2$-$R^{1PP}$, (18) -$C(R^{1QQ}R^{1RR})SO_2NR^{1SS}R^{1TT}$, (19) -$C(R^{1AAA}R^{1BBB})S(O)_mR^{1CCC}$, ó (20) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es);

en donde m es 0, 1 ó 2;

R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{1E}, R^{1F}, R^{1G}, R^{1H}, R^{1J}, R^{1K}, R^{1L}, R^{1M}, R^{1N}, R^{1P}, R^{1Q}, R^{1R}, R^{1S}, R^{1T}, R^{1U}, R^{1AA}, R^{1BB}, R^{1CC}, R^{1DD}, R^{1EE}, R^{1FF}, R^{1GG}, R^{1HH}, R^{1JJ}, R^{1KK}, R^{1LL}, R^{1MM}, R^{1NN}, R^{1PP}, R^{1QQ}, R^{1RR}, R^{1SS}, R^{1TT}, R^{1AAA}, R^{1BBB} y R^{1CCC}, cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), o un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), siempre y cuando R^{1C} y R^{1D}, R^{1H} y R^{1J}, R^{1M} y R^{1N}, R^{1Q} y R^{1R}, R^{1BB} y R^{1CC}, R^{1EE} y R^{1FF}, o R^{1SS} y R^{1TT} puedan formar un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de nitrógeno, al cual se unen, y R^{1HH} y R^{1JJ}, R^{1LL} y R^{1MM}, R^{1QQ} y R^{1RR}, o R^{1AAA} y R^{1BBB} puedan formar un grupo carbocíclico, que puede tener un radical(es), junto con un átomo de carbono, al cual se unen;

X y Y cada uno independientemente representa un enlace o un espaciador que contiene 1 ó 3 átomos como cadena principal;

anillo A y anillo B pueden ser los mismos o diferentes y representar un grupo heterocíclico o carbocíclico, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es);

anillo D representa un grupo heterocíclico con componente de nitrógeno, de 3 a 15 miembros, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); y

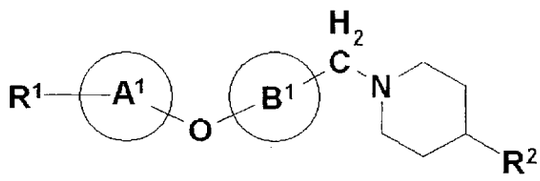
R^2 representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo que puede tener un radical(es), (3) un grupo ciano, (4) un grupo hidroxilo, el cual puede protegerse, (5) un grupo amino, que puede tener un radical(es), (6) un grupo oxo, (7) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), o (8) =N-OR^6;

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo,

siempre y cuando R^1 y un radical de anillo A puedan formar un anillo que puede tener un radical(es);

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa por fórmula (Ia):

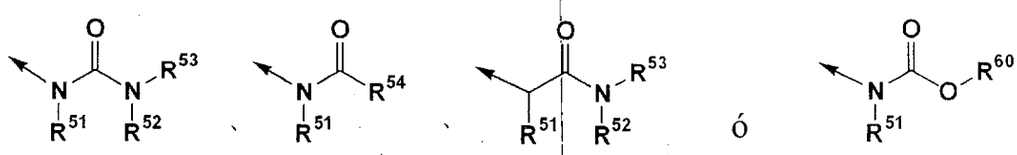


(Ia)

en donde anillo A^1 y anillo B^1 pueden ser los mismos o diferentes y representar un anillo benceno o piridina, el cual puede tener un radical(es) adicional(es); y los demás símbolos tienen el mismo significado anteriormente especificado en el numeral ya descrito 1, siempre y cuando R no represente un grupo oxo, o =N-OR^6,

en donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^2 es:



en donde la flecha representa una posición de unión al anillo

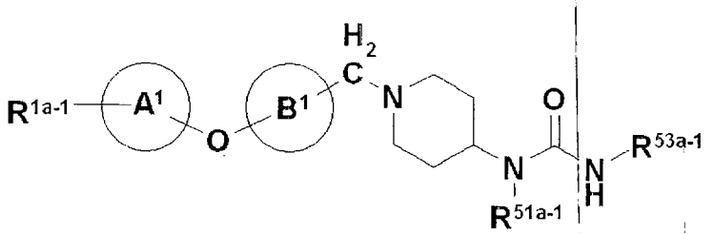
piperidina; R^{51}, R^{52}, R^{53} y R^{54}, cada uno independientemente representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es), (3) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es), (4) un grupo C_{1-4} alcoxi, que puede tener un radical(es), (5) un grupo fenoxi, que puede tener un radical(es), o (6) un grupo benciloxi, que puede tener un radical(es); y R^{60} representa (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es), o (3) un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es),
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^{51}, R^{53}, R^{54} y R^{60}, cada uno independientemente representa (1) un anillo benceno, que puede tener un radical(es), (2) un anillo piridina, que puede tener un radical(es), o (3) un grupo bencilo, que puede tener un radical(es); y R^{52} es un átomo de hidrógeno, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el radical es un átomo de halógeno o un grupo C_{1-4} alquilo, que puede tener un radical(es), una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el radical es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, o un grupo trifluorometilo, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se representa por fórmula (Ia-1):



(Ia-1)

en donde R^{1a-1} representa $-CONR^{1H}R^{1J}$ ó $-COR^{1GG}$, en donde todos los símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente en el numeral ya descrito 1; R^{51a-1} representa un grupo hidrocarburo, que puede tener un radical(es); R^{53a-1} representa (1) un anillo benceno, que puede tener un radical(es) o (2) un anillo piridina, que puede tener un radical(es); y los demás símbolos tienen los mismos significados indicados anteriormente en el numeral ya descrito 2,
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^{1GG} es un grupo heterocíclico de 3 a 15 miembros, que puede tener un radical(es),
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{1GG} es un grupo heterocíclico saturado con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros, que puede tener un radical(es),
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde grupo heterocíclico saturado con componente de nitrógeno, de 3 a 8 miembros es un anillo piperidina, piperazina o morfolina,
una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, el cual es

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-metoxietil) bencenosulfonamida,

N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-[1-({6-[4-(4-morfolinilsulfonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]urea,

N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)-N-{1-[(6-{4-[(4-oxo-1-

piperidinil)sulfonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}urea,

N-(3-fluorofenil)-N-{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)sulfonil] fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N'-(6-metil-3-piridinil) urea,

N-{1-[(6-{4-[(aminosulfonil)amino]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}-N-(3-fluorofenil)-N'-(6-metil-3-piridinil)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxietil) bencenosulfonamida,

N-(3-fluorofenil)-N-[1-({6-[4-(6-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]-N'-(6-metil-3-piridinil)urea,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil) bencenosulfonamida,

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-metoxipropil) bencenosulfonamida,

N-{4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]fenil} ciclopropanosulfonamida, o

4-[(5-{[4-((3-fluorofenil){[(6-metil-3-piridinil)amino]carbonil} amino)-1-piperidinil]metil}-2-piridinil)oxi]-N-(3-hidroxi-3-metilbutil) bencenosulfonamida,

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, el cual es

5-{[(1-{[6-(4-acetilfenoxi)-2-metil-3-piridinil]metil}-4-piperidinil) (butil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(metilcarbamoil)fenoxi]-3-piridinil} metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(butil)carbamoil]amino}-2,4-

difluorobenzamida,

5-({butil[1-({6-[4-(dimetilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({6-[4-(etilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-[(butil{1-[(2-metil-6-{4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida,

5-[(butil{1-[(6-{4-[(4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}carbamoil)amino]-2,4-difluorobenzamida,

5-({butil[1-({2-metil-6-[4-(4-morfolinilcarbonil)fenoxi]-3-piridinil}metil)-4-piperidinil]carbamoil}amino)-2,4-difluorobenzamida,

5-{[butil(1-{[2-metil-6-(4-{[4-(trifluorometil)-1-piperidinil]carbonil}fenoxi)-3-piridinil]metil}-4-piperidinil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(propil)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida, o

5-{[{1-[(6-{4-[(4-acetil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}-2-metil-3-piridinil)metil]-4-piperidinil}(2-butin-1-il)carbamoil]amino}-2,4-difluorobenzamida,

una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

13. una composición farmacéutica que contiene el compuesto presentado por fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, un N-óxido, un solvato o profármaco del mismo;

14. la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, que es un antagonista del receptor de quimiocina;

15. la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, que es un antagonista de CCR5;

16. la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, que es un agente para la prevención y/o tratamiento de enfermedades relacionadas con CCR5;

17. la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde las enfermedades relacionadas con CCR5 son enfermedades infecciosas, enfermedades inmunológicas, enfermedades inflamatorias y/o enfermedades cardiovasculares;

18. la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde las enfermedades relacionadas con CCR5 son infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, la infección con el virus sincicial respiratorio, rechazo en transplante de órganos, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, y/o asma;

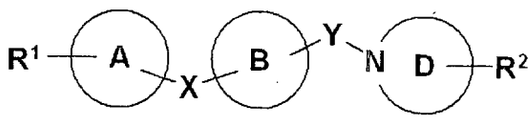
19. un medicamento que comprende una combinación del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo, y uno o más agente(s) seleccionado de un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de proteasa, un inhibidor de integrasa, un antagonista de CCR2, un antagonista de CCR3, un antagonista de CCR4, un antagonista de CCR5, un antagonista de CXCR3, un antagonista de CXCR4, un inhibidor de fusión, un anticuerpo contra un antígeno de superficie de VIH, y una vacuna de VIH, un agente inmunosupresor, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, un medicamento anti-reumático modificador, esteroides, una preparación enzimática antiinflamatoria, un agente condroprotector, un inhibidor de linfocitos T, un inhibidor de TNFα, un inhibidor de prostaglandina sintasa, un inhibidor de IL-1, un inhibidor de IL-6, un agonista de interferón gamma, prostaglandina, un inhibidor de fosfodiesterasa y un inhibidor de metaloproteinasa;

20. Un método para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con CCR5 en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero una cantidad efectiva del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo;

21. uso del compuesto presentado por fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, una sal, N-óxido, un solvato, o un profármaco del mismo, para la fabricación de un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con CCR5.

EXTRACTO

El compuesto representado por fórmula (I), una sal, N-óxido, solvato, o un profármaco del mismo, une específicamente CCR5, de modo que es útil para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con, por ejemplo, varias enfermedades inflamatorias ((asma, nefritis, nefropatía, hepatitis, artritis, artritis reumatoide, rinitis, conjuntivitis, colitis ulcerosa, etc.; enfermedades inmunológicas (enfermedades autoinmunitarias, rechazo en transplantes de órganos, inmunosupresión, psoriasis, esclerosis múltiple, etc.; enfermedades infecciosas (infección con virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, etc.; enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, urticaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica, gastroenteritis eosinófila alérgica, etc.), lesión por reperfusión isquémica, síndrome disneico agudo, choque que acompaña la infección bacteriana, diabetes sacarina, metástasis de cáncer, etc.



(I)

En donde todos los símbolos en la fórmula son como se definen en la especificación

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2007/054684

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

OHIE, Kunihisa
OHIE Patent Office, Selva-Ningyocho 6F, 14-6,
Nihonbashi-Ningyocho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
1030013
JAPON

Date of mailing *(day/month/year)* 25 April 2007 (25.04.2007)	
Applicant's or agent's file reference ONF-6438PCT	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/JP2007/054684	International filing date *(day/month/year)* 09 March 2007 (09.03.2007)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 10 March 2006 (10.03.2006)
Applicant ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 March 2006 (10.03.2006)	2006-066451	JP	10 April 2007 (10.04.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Masashi Honda

Facsimile No. +41 22 338 82 70
Telephone No. +41 22 338 74 08

J18

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
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。	JPO-PAS 0340
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	ONF-6438PCT
I	発明の名称	含窒素複素環誘導体およびそれらを有効成分とする薬剤
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。	米国を除く全ての指定国 (all designated States except US)
II-4ja	名称	小野薬品工業株式会社
II-4en	Name:	ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
II-5ja	あて名	5418526 日本国 大阪府大阪市中央区道修町二丁目１番５号
II-5en	Address:	1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526 Japan
II-6	国籍(国名)	日本国 JP
II-7	住所(国名)	日本国 JP

519

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

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)	楠田　晋也
III-1-4en	Name (LAST, First):	KUSUDA Shinya
III-1-5ja	あて名	6188585 日本国 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号　小野薬品工業株式会社内
III-1-5en	Address:	c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 6188585 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-2-4ja	氏名(姓名)	西山　敏彦
III-2-4en	Name (LAST, First):	NISHIYAMA Toshihiko
III-2-5ja	あて名	6188585 日本国 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号　小野薬品工業株式会社内
III-2-5en	Address:	c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 6188585 Japan
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP

520

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意 電子データが原本となります）

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-3-4ja	氏名(姓名)	橋村　計哉
III-3-4en	Name (LAST, First):	HASHIMURA Kazuya
III-3-5ja	あて名	6188585 日本国 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号　小野薬品工業株式会社内
III-3-5en	Address:	c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 6188585 Japan
III-3-6	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-4-4ja	氏名(姓名)	上田　純也
III-4-4en	Name (LAST, First):	UEDA Junya
III-4-5ja	あて名	6188585 日本国 大阪府三島郡島本町桜井三丁目１番１号　小野薬品工業株式会社内
III-4-5en	Address:	c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 6188585 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

III-5	その他の出願人又は発明者	
III-5-1	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-5-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-5-4ja	氏名(姓名)	柴山　史朗
III-5-4en	Name (LAST, First):	SHIBAYAMA Shiro
III-5-5ja	あて名	3004247 日本国 茨城県つくば市和台１７番地２　小野薬品工業株式会社内
III-5-5en	Address:	c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 17-2, Wadai, Tsukuba-shi, Ibaraki 3004247 Japan
III-5-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-5-7	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)	大家　邦久
IV-1-1en	Name (LAST, First):	OHIE Kunihisa
IV-1-2ja	あて名	1030013 日本国 東京都中央区日本橋人形町二丁目１４番６号　セルバ人形町６階　大家特許事務所
IV-1-2en	Address:	OHIE Patent Office, Selva-Ningyocho 6F, 14-6, Nihonbashi-Ningyocho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1030013 Japan
IV-1-3	電話番号	813-3669-7714
IV-1-4	ファクシミリ番号	813-3669-5408
IV-1-6	代理人登録番号	100081086
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 the same address as first named agent)
IV-2-1ja	氏名	林　篤史(100121050)
IV-2-1en	Name(s)	HAYASHI Atsushi(100121050)
V	国の指定	
V-1	この願書を用いてされた国際出願は、規則4.9(a)に基づき、国際出願の時点で拘束される全てのPCT締約国を指定し、取得しうるあらゆる種類の保護を求め、及び該当する場合には広域と国内特許の両方を求める国際出願となる。	
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	出願日	2006年 03月 10日 (10.03.2006)
VI-1-2	出願番号	2006-066451
VI-1-3	国名	日本国 JP
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

J22

特許協力条約に基づく国際出願願書

紙面による写し（注意　電子データが原本となります）

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		
IX-1	願書（申立てを含む）	用紙の枚数 5	添付された電子データ ✓
IX-2	明細書	164	✓
IX-3	請求の範囲	7	✓
IX-4	要約	1	✓
IX-5	図面	0	–
IX-7	合計	177	
	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-11	包括委任状の写し	–	✓
IX-17	PCT-SAFE 電子出願	–	–
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	出願人、代理人又は代表者の記名押印	/100081086/	
X-1-1	氏名（姓名）	大家　邦久	
X-1-2	署名者の氏名		
X-1-3	権限		

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完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)に基づく必要な補完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	

AS: 108432

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned:
1. Shinya KUSUDA, 2. Toshihiko NISHIYAMA, 3. Kazuya HASHIMURA, 4. Junya UEDA and **5. Shiro SHIBAYAMA**

acting as **Inventors**

of Colombian Patent Appln. No.
Titled:
NITROGENATED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING THE DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

with domicile in
1.-4. are all of c/oONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,1-1, Sakurai 3-chome, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585 Japan
and **5. of c/o ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., 17-2, Wadai , Tsukuba-shi, Ibaraki 300-4247 Japan**

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.
Titled:

to **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,**

domiciled in **1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526 Japan**

The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.

Given and signed on the 25th day of July of 2008.

Shinya Kusuda
Shinya KUSUDA

Toshihiko Nishiyama
Toshihiko NISHIYAMA

Kazuya Hashimura
Kazuya HASHIMURA

Junya Ueda
Junya UEDA

Shiro Shibayama
Shiro SHIBAYAMA

DOCUMENTO DE TRASPASO DE SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

523

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que cede(n) todos los derechos de propiedad que le(s) correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia:
No.
Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de de 200_

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

Signature of Assignor

K. Kawabata
Kazuhito KAWABATA
Executive Director, Research Headquarters

524

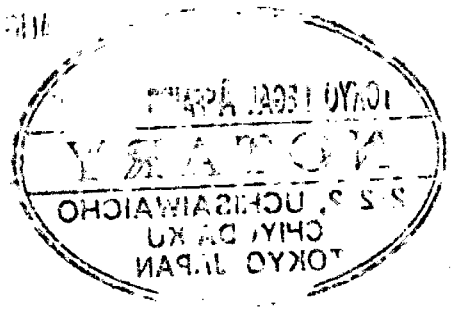
NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1695

This is to certify that the signatures on the foregoing document are genuine and authentic signatures of Shinya KUSUDA, Toshihiko NISHIYAMA, Kazuya HASHIMURA, Junya UEDA and Shiro SHIBAYAMA.

AUG - 5 2008

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

HIROSHI NAKAJIMA
NOTARY



NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1695

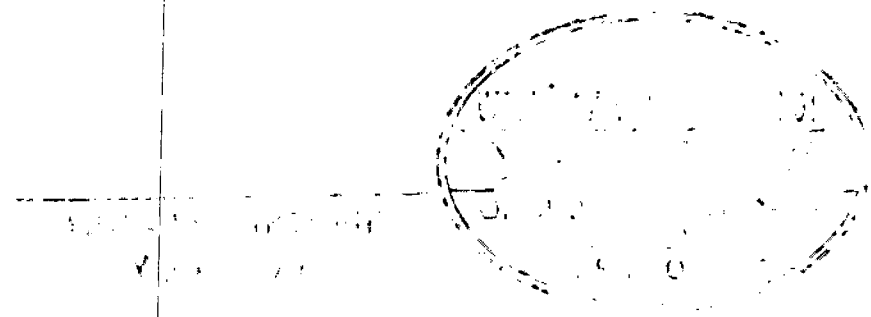
525

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of Kazuhito KAWABATA, Executive Director, Research Headquarters of ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD., a corporation existing and organized under the laws of Japan, who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

AUG - 5 2008

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

HIROSHI NAKAJIMA
NOTARY



平成２０年登簿第 7695 号

526

認　　証

嘱託人小野薬品工業株式会社取締役研究本部長川澁和一十、楠田晋也、西山敏彦、橋村計哉、上田純也及び柴山史朗の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２０年　8　月　5　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東　京　法　務　局　所　属

公　証　人

Notary

中島浩

HIROSHI NAKAJIMA

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２０年８　月５　日

東　京　法　務　局　長　　五十嵐義治

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by HIROSHI NAKAJIMA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of **HIROSHI NAKAJIMA, NOTARY**
   Certified
5. at Tokyo
6. AUG - 5 2008
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 08- Nº 002961
9. Seal/stamp:
10. Signature

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS · JAPAN 外務省 日本国

K. Oyabe

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

527

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, firmado por el cedente y el cesionario.

Registro No. 1695

CERTIFICADO NOTARIAL

Esto es para certificar que las firmas en el instrumento saliente son las firmas genuinas y auténticas de Shinya KUSUDA, Toshihiko NISHIYAMA, Kazuya HASHIMURA, Junya UEDA y Shiro SHIBAYAMA.

AGOSTO 5, 2008

Hay un sello que dice:

(firma)
HIROSHI NAKAJIMA
NOTARIO

Agencia de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO JAPON

528

Registro No. 1695

CERTIFICADO NOTARIAL

Esto es para certificar que la firma en el instrumento precedente es la firma genuina y auténtica de
Kazuhito KAWABATA, Director Ejecutivo, Oficinas de Investigación de ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
una corporación existente y organizada según las leyes de Japón, quien ha producido suficientes pruebas de su poder para ejecutar dicho instrumento en representación de la corporación arriba mencionada.

AGO 5 2008

Hay un sello que dice:

(firma)
HIROSHI NAKAJIMA
NOTARIO

Agencia de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO JAPON

529

APOSTILLA
(Convención de la Haya de Octubre 5 de 1961)

1. País: Japón

   Este documento público

2. ha sido firmado por HIROSHI NAKAJIMA

3. actuando en capacidad de Notario de la Agencia de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/timbre de **HIROSHI NAKAJIMA, NOTARIO**

Certificado

5. en Tokio 6. AGO 5 2008

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 06- No. 002961

9. Sello/timbre:
   hay un sello que dice:

   MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

   JAPÓN

10. Firma

(firma)

Kazutoyo OYABE
Para el Ministro de
Relaciones Exteriores

Brigard & Castro
BOGOTA - COLOMBIA

530

PODER

Yo (nosotros) **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

domiciliado(s) en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8526 JAPON

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

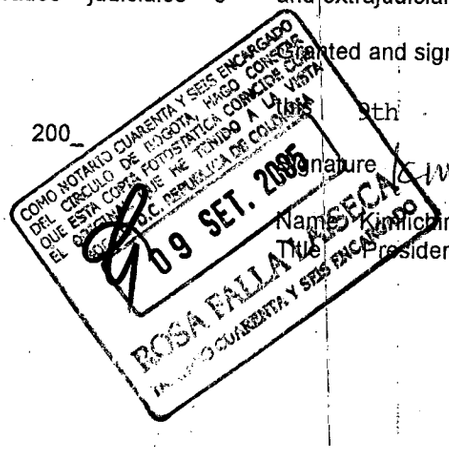
Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **BEATRIZ JARAMILLO** y/o **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo



POWER OF ATTORNEY

I (We) **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**

domiciled in 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, OSAKA 541-8526 JAPAN

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Tokyo

this 9th day of May 200_5

Signature KIMIICHIRO MATSUMOTO

Name: Kimiichiro MATSUMOTO
Title: President and Representataive Director

531

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 657

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of

Kimiichiro MATSUMOTO, President and Representative Director of

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,

who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 9 2005

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TOICHI FUJIWARA
NOTARY

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PUESTO A LA VISTA
09 SET. 2005
ROSA FALLA LAISECA
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

平成１７年登簿第 [illegible] 257 号

532

認　　証

嘱託人小野薬品工業株式会社代表取締役松本公一郎の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成１７年　５月　９日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目１番１号　霞ヶ関公証役場

東京法務局所属

公証人

Notary

藤原登一　TOICHI FUJIWARA

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１７年　５月　９日

東京法務局長　石井政治

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TOICHI FUJIWARA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TOICHI FUJIWARA
   Certified
5. at Tokyo
6. MAY 9 2005
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 05- Nº 000973
9. Seal/stamp:
10. Signature

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE FIEL Y PERSONALMENTE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA

09 SET. 2005

ROSA FALLA LAISECA

NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

J33

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: JAPON
   Este documento público
2. ha sido firmado por TOICHI FUJIWARA
3. actuando en capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/timbre de TOICHI FUJIWARA

Certificado

5. en Tokio
6. el 9 de Mayo de 2005
7. por el Ministro de Relaciones Exteriores
8. 05 – N° 000974
9. Sello/timbre
10. Firma

(Firma)
Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

534

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Poder otorgado por **ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD** domiciliada en 1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japón.

CERTIFICADO NOTARIAL Registro No. 658

Este es para certificar que la firma en el documento anterior es la firma genuina y auténtica de
Kimiichiro MTSUMOTO, Presidente y Director Representante de
ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
una corporación existente y organizada bajo las leyes del Japón,
quien produjo suficientes pruebas de su poder para ejecutar
dicho instrumento a nombre de la corporación arriba mencionada.

9 de Mayo de 2005

(Firma)
TOICHI FUJIWARA
NOTARIO

Hay un sello que dice:
OFICINA DE ASUNTOS LEGALES DE TOKIO
NOTARIO
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO, JAPÓN

535

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-095668- -00000-0000

Fecha: 2008-09-10 16:38:36 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 534

SUPERINTENDE

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 se 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 trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Naranjo

Firma Responsable

Fecha 10-09-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 536

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ONO PHARMACEUTICAL CO LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	8 95668
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/054684
	Fecha inicio fase nacional	10/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6958
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 27 OCT. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11