

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5501226号
(P5501226)

(45) 発行日 平成26年5月21日(2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.		F I
CO7D 213/75	(2006.01)	CO7D 213/75
CO7D 231/40	(2006.01)	CO7D 231/40
CO7D 401/12	(2006.01)	CO7D 401/12
CO7C 317/14	(2006.01)	CO7C 317/14
CO7D 295/22	(2006.01)	CO7D 295/22

請求項の数 1 (全 81 頁)

(21) 出願番号	特願2010-509158 (P2010-509158)	(73) 特許権者	595152759
(86) (22) 出願日	平成21年4月17日(2009.4.17)		M S D株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/057725		東京都千代田区九段北一丁目13番12号
(87) 国際公開番号	W02009/131065		北の丸スクエア
(87) 国際公開日	平成21年10月29日(2009.10.29)	(74) 代理人	100146318
審査請求日	平成24年2月21日(2012.2.21)		弁理士 岩瀬 吉和
(31) 優先権主張番号	特願2008-113340 (P2008-113340)	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成20年4月24日(2008.4.24)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールスルホニル誘導体を有効成分とする長鎖脂肪酸伸長酵素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の群から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩；

3 - (2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イルスルホニル) - N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンズアミド、

3 - イソプロポキシ - 5 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } - 1 H - ピラゾール、

N - (3 - エトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド、

N - (3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド、

N - (3 - ブトキシ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド、

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (フェニルスルホニル) ベンズアミド、

N - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド、及び

[2 - { [(4 - イソプロポキシフェニル) アミノ] カルボニル } - 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェノキシ] 酢酸。

【発明の詳細な説明】

10

20

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明のアリールスルホニル誘導体は、長鎖脂肪酸伸張酵素 (Long chain fatty acyl elongase; 以下、LCEと略記する場合がある) 阻害剤として、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患、新生物、感染症等の予防剤若しくは治療剤、又は除草剤として有用である。

【背景技術】

【0002】

肥満は、消費エネルギーに比較して摂取エネルギーが過剰な状態が持続することにより、脂肪細胞において中性脂肪が蓄積し、その結果として体重が標準体重に比較して著しく増加した状態である (板垣英二、「STEP代謝・内分泌」、海馬書房、第1版、1998年、p.105)。過剰に蓄積された脂肪は、例えばインスリン抵抗性、糖尿病、高血圧、高脂血症等を引き起こし、これらの因子が複数组み合わさることで、動脈硬化症発症の危険性が非常に高まることが知られており、このような症状はメタボリックシンドロームと称されている。更には高中性脂肪血症又は肥満は、例えば膵炎、肝機能障害、乳癌・子宮癌・卵巣癌・大腸癌・前立腺癌等の癌、月経異常、関節炎、痛風、胆のう炎、胃食道逆流、肥満低換気症候群 (ピックウィック症候群)、睡眠時無呼吸症候群等のリスクを高めることが知られている。また、糖尿病により、例えば狭心症、心不全、脳卒中、跛行、網膜症、視力低下、腎不全、神経障害、皮膚潰瘍、感染症等が起きやすくなることは広く知られている [ザ・メルク・マニュアル・オブ・メディカル・インフォメーション、家庭第2版、Merck & Co、2003年]。

【0003】

LCEは、細胞内の小胞体に存在する酵素であり、炭素鎖が12以上の脂肪酸の炭素鎖伸張反応を触媒する酵素群において律速縮合段階を触媒する酵素である。哺乳類では、生体内で新規合成される脂肪酸の多くは16-18炭素の鎖長を有している。これら長鎖脂肪酸は、細胞内に存在する全脂肪酸の90%を超える。それらは膜の重要構成物であり、動物における最大のエネルギー保存器官である脂肪組織の主要成分である。新規脂肪酸合成が起こる率が最も高いのは肝臓であり、この合成により体内の過剰なグルコースが脂肪酸に転換される。解糖によりグルコースはピルビン酸塩に転換され、ピルビン酸塩はミトコンドリアでクエン酸塩に転換され、シトゾルに搬送される。シトゾルのATPクエン酸リアーゼは、脂肪酸及びコレステロールの前駆体であるアセチルCoAを生成する。アセチルCoAはアセチルCoAカルボキシラーゼ (ACC) によりカルボキシル化され、マロニルCoAを形成する。多機能酵素脂肪酸シターゼ (FAS) はマロニルCoA、アセチルCoA、及びNADPHを使用して脂肪酸を2炭素分、伸長させる。げっ歯類におけるFASの主要な最終産物は炭素鎖が16のパルミトイルCoAであり、このパルミトイルCoAはLCEによって炭素鎖が更に2炭素分伸張される [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 276(48), 45358-45366, (2001)]。生体内において過剰な脂肪酸合成の亢進は中性脂肪等の増加を引き起こし、ひいては脂肪の蓄積の原因となることが知られている。例えば、WO 2005/005665号公報 (特許文献1) には、LCEと肥満との直接的な関連性が示されている。また、摂食によりマウスFACE (LCE) の発現量が変化する旨の報告もある (Matsuzaka T. et al., J. Lipid Res., 43(6): 911-920 (2002); 非特許文献1)。

【0004】

LCEは原虫、線虫にも存在し、細胞の増殖に関与することが知られている。例えば、アフリカトリパノソーマ症 (俗称: アフリカ睡眠病) の原因であるトリパノソーマ原虫では、LCEを含む脂肪酸伸張経路によって長鎖脂肪酸が合成されており、細胞内の脂肪酸伸張反応の阻害がトリパノソーマ原虫の増殖に影響を及ぼすことが記載されている (Lee S. H. et al., Cell, 126: 691-699 (2006); 非特許文

10

20

30

40

50

献 2)。

【 0 0 0 5 】

LC E 阻害作用を有するアリアルスルホニル誘導体は、従来全く知られていない。又、本発明のアリアルスルホニル誘導体の一部の化合物は、従来知られていない新規化合物である。

【非特許文献 1】 J. Lipid Res., 43 (6), 911 - 920 頁 (2002 年)

【非特許文献 2】 Cell, 126 : 691 - 699 頁 (2006 年)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、LC E 阻害作用を有する化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、鋭意研究の結果、スルホニル置換六員環の 3 位にアミド又はウレアを介してアリアル、ヘテロアリアル等が結合した化合物 (以下、「本発明の化合物」という) が優れた LC E 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【 0 0 0 8 】

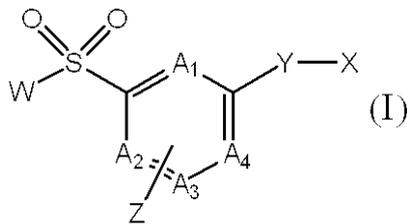
すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)

20

【 0 0 0 9 】

【化 1】



[式中、

30

W は、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル又は - N (R¹) (R²) を表し、

R¹ 及び R² は、各々独立して、水素原子、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル又はヘテロアラルキルを表すか、又は R¹ 及び R² が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに含窒素複素環を形成し、

前記アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル又は含窒素複素環は、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、ハロ C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、ハロ C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ C₁ - 6 アルキル、アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキル、アミノ (該アミノは、C₁ - 6 アルキル、アリアル若しくはヘテロアリアルで 1 乃至 2 置換されていてもよい)、カルバモイル (該カルバモイルは、C₁ - 6 アルキル、アリアル若しくはヘテロアリアルで 1 乃至 2 置換されていてもよい)、スルファニル (該スルファニルは、C₁ - 6 アルキル、アリアル若しくはヘテロアリアルで 1 置換されていてもよい)、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、アリアルスルフィニル、ヘテロアリアルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ヘテロアリアルスルホニル、スルファモイル (該スルファモイルは、C₁ - 6 アルキル、アリアル若しくはヘテロアリアルで 1 乃至 2 置換されていてもよい)、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、ヘテロアリアルスルホニルアミノ、C₁ - 6 アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルオキシカルボ

40

50

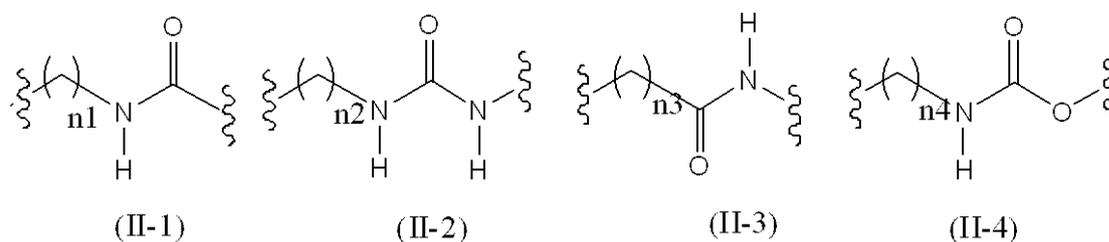
ニル、カルバモイルアミノ（該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ、アリーールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリーールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されているいてもよく、

Xは、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し、該基は、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、アミノ（該アミノは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、カルバモイル（該カルバモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、スルファニル（該スルファニルは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1置換されているいてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、スルファモイル（該スルファモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、ヘテロアリーールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、 C_{1-6} アルコシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、カルバモイルアミノ（該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ、アリーールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリーールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリーールカルボニルアミノ、ヘテロアリーールカルボニルアミノ、アリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されているいてもよく、

Yは、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)又は式(II-4)を表し、

【0010】

【化2】



（式中、 n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ0又は1を表す）、
 ここで、式(II-1)から式(II-4)における任意の水素原子は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルで置換されているいてもよく、

Zは、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、アミノ（該アミノは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、カルバモイル（該カルバモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されているいてもよい）、スルファニル（該スルファニルは、 C_{1-6} アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1置換されているいてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アリーールスルフィ

ニル、ヘテロアリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル（該スルファモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、カルバモイルアミノ（該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される基を表し、

A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 は、各々独立して、CH又はNを表し、但し、 A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 のうち少なくとも3つはCHである]で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする長鎖脂肪酸伸長酵素(LCE)阻害剤を提供する。

【0011】

更に本発明は、

(2) 式(I)で表される阻害剤を含有する医薬組成物、

(3) 式(I)で表される阻害剤を有効成分とする、糖尿病、肥満症又は非アルコール性脂肪肝の予防剤又は治療剤、

(4) 長鎖脂肪酸伸長酵素に関連する疾患の治療のために治療活性物質として使用される、(1)に記載の阻害剤、

(5) 後述する式(I-1)で表される化合物、をも提供する。

【0012】

特に、本発明の化合物は、LCE阻害作用を有するので、LCEが関与する各種の疾患、例えば高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、肥満低換気症候群(ピックウィック症候群)、睡眠時無呼吸症候群等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の予防剤、治療剤、又は除草剤として有用である。

【0013】

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

【0014】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0015】

「 C_{1-6} アルキル」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキルを意味し、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、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。

【0016】

「ハロ C_{1-6} アルキル」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の同一又は異なる前記ハロゲン原子で置換された前記 C_{1-6} アルキルを意味し、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、クロロメチル、2-クロロエチル、1,2-ジクロロエチル、プロモメチル、ヨードメチル等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0017】

「 C_{3-8} シクロアルキル」とは、炭素数3ないし8のシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0018】

尚、前記「アルキル」、「ハロアルキル」又は「シクロアルキル」は、場合によりハロゲン、シアノ、ニトロ、オキソ、 $-OR^{5,1}$ 、 $-R^{5,1}$ 、 $-COR^{5,1}$ 、 $-CO_2R^{5,1}$ 、 $-NR^{6,1}R^{7,1}$ 、 $-SR^{5,1}$ 、 $-SOR^{5,1}$ 、 $-SO_2R^{5,1}$ 、 $-CONR^{6,1}R^{7,1}$ 、 $-NR^{5,1}COR^{6,1}$ 、 $-NR^{5,1}CO_2R^{6,1}$ 、 $-OCONR^{6,1}R^{7,1}$ 、 $-NR^{5,1}SO_2R^{6,1}$ 、 $-SO_2NR^{6,1}R^{7,1}$ 及び $-NR^{5,1}CONR^{6,1}R^{7,1}$ からなる群から選択される置換基で置換されていてもよく、そして $R^{5,1}$ 、 $R^{6,1}$ 及び $R^{7,1}$ は、同一又は異なって、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールを表すか、又は $R^{6,1}$ 及び $R^{7,1}$ が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともにヘテロシクリルを形成してもよい。

10

【0019】

「 C_{1-6} アルコキシ」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシを意味し、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、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0020】

「ハロ C_{1-6} アルコキシ」とは、置換可能な任意の位置が1又は2以上、好ましくは1ないし3の同一又は異なる前記ハロゲン原子で置換された前記 C_{1-6} アルコキシを意味し、例えばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、クロロメトキシ、2-クロロエトキシ、1,2-ジクロロエトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ等が挙げられる。

20

【0021】

「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに前記 C_{1-6} アルコキシが結合した基であり、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0022】

「 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ」とは、アミノ基($-NH_2$)の水素原子の1つが前記 C_{1-6} アルコキシカルボニルと置換した基であり、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、*n*-プロピルオキシカルボニルアミノ等が挙げられる。

30

【0023】

「 C_{1-6} アルキルカルボニル」とは、カルボニルに前記 C_{1-6} アルキルが結合した基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル等が挙げられる。

【0024】

「 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記 C_{1-6} アルキルカルボニルと置換した基であり、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ等が挙げられる。

40

【0025】

「 C_{1-6} アルキルスルホニル」とは、スルホニルに前記 C_{1-6} アルキルが結合した基であり、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル等が挙げられる。

【0026】

「 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記 C_{1-6} アルキルスルホニルと置換した基であり、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、*n*-プロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

50

【0027】

「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに前記 C_{1-6} アルキルが結合した基であり、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、 n -プロピルスルフィニル等が挙げられる。

【0028】

「アリール」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0029】

「ヘテロアリール」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式ヘテロアリール又は該単環式ヘテロアリールと前記アリールが縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリールが互いに縮合した縮合環式ヘテロアリールを意味し、例えばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、インダゾリル、プリニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、ピリド[3,2-b]ピリジル等が挙げられる。

【0030】

前記「アリール」又は「ヘテロアリール」は、例えば、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、ハロ C_{1-6} アルキルアミノ、ジハロ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ジ C_{3-8} シクロアルキルアミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ハロ C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジハロ C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、ジ C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル、チオール、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロ C_{1-6} アルキルチオ、 C_{3-8} シクロアルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、ハロ C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロ C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ハロ C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、ハロ C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{3-8} シクロアルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ及び C_{3-8} シクロアルキルカルボニルアミノからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

【0031】

「アリールカルボニル」とは、カルボニルに前記アリールが結合した基である。

【0032】

「ヘテロアリールカルボニル」とは、カルボニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。

【0033】

「アリールカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリールカルボニルと置換した基である。

【0034】

「ヘテロアリールカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記ヘテロア

10

20

30

40

50

リールカルボニルと置換した基である。

【 0 0 3 5 】

「アリールオキシ」とは、酸素原子に前記アリールが結合した基である。

【 0 0 3 6 】

「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子に前記ヘテロアリールが結合した基である。

【 0 0 3 7 】

「アリールオキシカルボニル」とは、カルボニルに前記アリールオキシが結合した基である。

【 0 0 3 8 】

「ヘテロアリールオキシカルボニル」とは、カルボニルに前記ヘテロアリールオキシが結合した基である。

10

【 0 0 3 9 】

「アリールオキシカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリールオキシカルボニルと置換した基である。

【 0 0 4 0 】

「ヘテロアリールオキシカルボニル」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記ヘテロアリールオキシカルボニルと置換した基である。

【 0 0 4 1 】

「アリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記アリールが結合した基である。

【 0 0 4 2 】

「ヘテロアリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。

20

【 0 0 4 3 】

「アリールスルホニル」とは、スルホニルに前記アリールが結合した基である。

【 0 0 4 4 】

「ヘテロアリールスルホニル」とは、スルホニルに前記ヘテロアリールが結合した基である。

【 0 0 4 5 】

「アリールスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリールスルホニルと置換した基である。

30

【 0 0 4 6 】

「ヘテロアリールスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記ヘテロアリールスルホニルと置換した基である。

【 0 0 4 7 】

「アラルキル」とは、前記アリールと前記C₁₋₆アルキルが結合した基を意味し、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等が挙げられる。

【 0 0 4 8 】

「ヘテロアラルキル」とは、前記ヘテロアリールと前記C₁₋₆アルキルが結合した基を意味する。

40

【 0 0 4 9 】

「アラルキルオキシ」とは、酸素原子に前記アラルキルが結合した基を意味する。

【 0 0 5 0 】

「ヘテロアラルキルオキシ」とは、酸素原子に前記ヘテロアラルキルが結合した基を意味する。

【 0 0 5 1 】

「ヘテロシクリル」とは、飽和、部分的に飽和、又は不飽和の、窒素、酸素及び硫黄から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む4～10個の原子を含む単環式或いは二環式の環であって、環窒素原子がC₁₋₆アルキル、アミノ-C₁₋₆アルキル、アリール、アリール-C₁₋₆アルキル及びアシルから選択される基によって置換されていても

50

よく、環炭素原子がC₁ - 6 アルキル、アミノ - C₁ - 6 アルキル、アリール、アリール - C₁ - 6 アルキル、ヘテロアリール、C₁ - 6 アルコキシ、ヒドロキシ又はオキシによって置換され得る環を示し、例えば、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ジオキソラニル及びテトラヒドロピラニルが例示される。

【0052】

本発明の化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における塩基付加塩又はアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合の当該塩基性複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

10

【0053】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0054】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

20

【0055】

本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【0056】

「置換可能な任意の位置」とは、炭素原子、窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子上の化学的に置換が許容される水素原子を有し、当該置換の結果、化学的に安定な化合物を与える位置を表す。

【0057】

本発明の化合物は、その置換基の態様又は塩型によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明に係る化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

30

【0058】

本発明は、本発明に係る化合物の種々の結晶、アモルファス、塩、水和物及び溶媒和物を含む。

【0059】

更に本発明の化合物のプロドラッグもまた本発明の範囲に属する。一般的に、そのようなプロドラッグは、生体内で必要とされる化合物に容易に変換されうる本発明に係る化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明に係る各種疾患の処置方法においては、「投与」という言葉は、特定した化合物の投与のみならず、患者に投与した後、生体内で当該特定した化合物に変換される化合物の投与を含む。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための常套手段は、例えば“Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985等に記載され、ここに引用してその記載全体を本願明細書の一部となす。これらの化合物の代謝物は、本発明に係る化合物を生物学的環境に置くことによって産生される活性化合物を含み、本発明の範囲に属する。

40

【0060】

以下、本発明の化合物を具体的に開示するため、式(I)において用いられる各種記号につき具体例を挙げて詳細に説明する。

【0061】

50

Wは、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラ
ルキル、ヘテロアラルキル又は $-N(R^1)(R^2)$ を表す。

【0062】

R^1 及び R^2 は、各々独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキ
ル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルを表すか、 R^1 及び R^2
が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに含窒素複素環を形成する。

【0063】

前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラ
ルキル又は含窒素複素環は、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ 10
、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、アミノ(該アミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール
若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、カルバモイル(該カルバモ
イルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されてい
てもよい)、スルファニル(該スルファニルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテ
ロアリールで1置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アリールスル
フィニル、ヘテロアリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールスルホ
ニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル(該スルファモイルは、 C_{1-6} アル
キル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、 C_{1-6} アル
キルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ 20
、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6}
アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニ
ル、カルバモイルアミノ(該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しく
はヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルア
ミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6}
アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニル
アミノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ
及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

【0064】

Wとして具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イ
ソブチル、*n*-ペンチル等の C_{1-6} アルキル；シクロプロピル、シクロブチル、シクロ
ペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-8} シクロアルキル；フェニル、ナフチル等のアリー
ル；ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル等のヘテロアリール；ベンジル、フェニルエ
チル等のアラルキル；ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリミジルメチル等のヘテロア
ラルキル；アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ等の $-N(R^1)(R^2)$ が例示され、
 R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに含窒素複素環を形成す
るものとして、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、モルホリン等の5~7
員の単環、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、7-アザビシクロ[2.2.1] 30
ヘプタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、3-オキソ-2,3,6,7-テ
トラヒドロイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘ
プタン、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘ
プタン、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]
ピラジン、オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン、5-メチル-2,5-
ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1] 40
ヘプタン、1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン等の
5-7員の2環、4-アザトリシクロ[4.3.1.1³.8]ウンデカン等の3環が例
示される。

【0065】

Wとして好ましくは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、シクロプロピルアミノ等
の $-N(R^1)(R^2)$ ； C_{1-6} アルキル； C_{3-8} シクロアルキル；フェニル、ナフ 50

チル等のアリール；ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル等のヘテロアリールであるか；又は、 $-N(R^1)(R^2)$ であって、 R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに含窒素複素環を形成するものが例示され、特に C_{3-8} シクロアルキル；アリール；ヘテロアリール； R^1 及び R^2 が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに含窒素複素環を形成するものとして、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン等の 5～7 員の単環、2-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン、オクタヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピラジン等の 5-7 員の 2 環等が推奨される。

【0066】

X は、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し、これらの基は、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハ口 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、アミノ（該アミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで 1 乃至 2 置換されていてもよい）、カルバモイル（該カルバモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで 1 乃至 2 置換されていてもよい）、スルファニル（該スルファニルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで 1 置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル（該スルファモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで 1 乃至 2 置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、カルバモイルアミノ（該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで 1 乃至 2 置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される置換基からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい。

【0067】

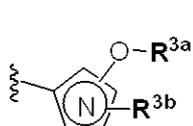
X として具体的には、フェニル、ナフチル等のアリール；ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ジアゾリル、トリアゾリル等のヘテロアリール；ベンジル、ナフチルメチル等のアラルキル；ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル等のヘテロアラルキル等が例示される。

【0068】

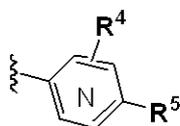
X として好ましくは、式 (X-1)、式 (X-2) 又は式 (X-3)

【0069】

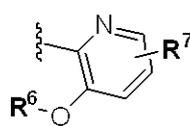
【化3】



(X-1)



(X-2)



(X-3)

[式中、

R^{3a} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハ口 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し、

10

20

30

40

50

R^{3b} は、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し、但し、 $R^{3a}-O-$ は、炭素原子上に結合しており、

R^4 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ又はヘテロアリールオキシを表し、

R^5 は、イソプロピル又はイソプロピルオキシを表し、

R^6 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールチオ、アリールスルファニル又はアリールスルホニルを表し、

【0070】

【化4】



は、5員の含窒素ヘテロアリールであって、窒素原子を1乃至3含有してよく、更に該含窒素ヘテロアリールは、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよく、

【0071】

【化5】



は、6員の含窒素ヘテロアリールであって、窒素原子を1乃至3含有してよい]で表されるものが例示される。

【0072】

R^{3a} 及び R^{3b} として好ましくは、同一又は異なって、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ヘキシル等の C_{1-6} アルキル；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の C_{3-8} シクロアルキル；フェニル、ナフチル等のアリール；ヘテロアリールが例示される。

【0073】

R^4 として好ましくは、水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ヘキシル等の C_{1-6} アルキル；フェニル、ナフチル等のアリール等のヘテロアリール；メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、*n*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ；フェノキシ、ナフチルオキシ等のアリールオキシ；又はヘテロアリールオキシが推奨される。

【0074】

R^5 としては、イソプロピル又はイソプロピルオキシが例示される。

【0075】

R^6 として好ましくは、水素原子、メチル、エチル、イソプロピル等が例示される。

【0076】

R^7 として好ましくは、水素原子；ヒドロキシ；フッ素、塩素等のハロゲン；シアノ；メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル等の C_{1-6} アルキル；メトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ；メトキシメチル等の C_{1-6} アルコキシアルキル；フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル等のハロ C_{1-6} アルキル；ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシメチルエチル等のヒドロキシ C_{1-6} アルキル；シクロプロピル、シクロブチル等の C_{3-8} シクロアルキル；フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ等のハロ C_{1-6} アルコキシ；チオメチル、チオエチル等の C_{1-6} ア

10

20

30

40

50

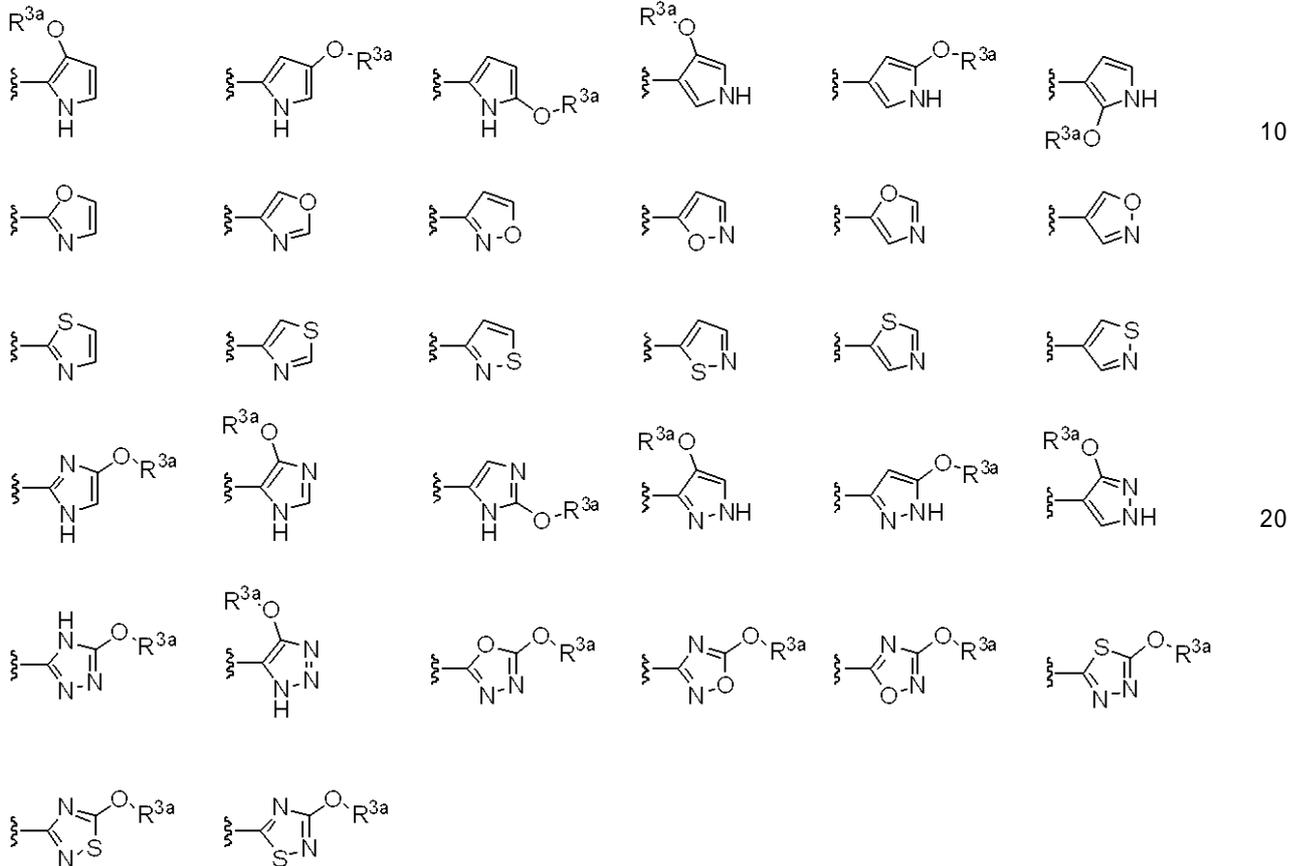
ルキルスルフィニル；フェノキシ等のアリールオキシ；フェニルチオ等のアリールスルフィニル；フェニルスルホニル等のアリールスルホニル等が例示される。

【0077】

式(X-1)で表されるものとして具体的には、以下のものが例示される。

【0078】

【化6】



[式中、 R^{3a} としては、前記に同じである。]

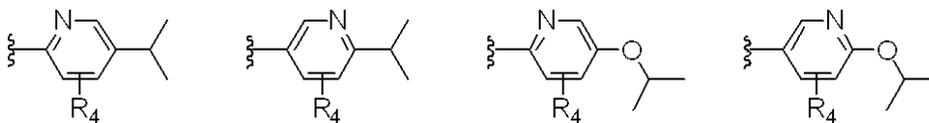
40

【0079】

式(X-2)で表されるものとして具体的には、以下のものが例示される。

【0080】

【化7】



[式中、 R^4 としては、前記に同じである。]

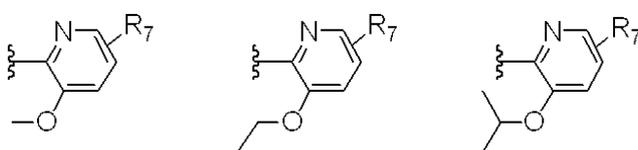
40

【0081】

式(X-3)で表されるものとして具体的には、以下のものが例示される。

【0082】

【化8】



[式中、 R^7 としては、前記に同じである。]

【0083】

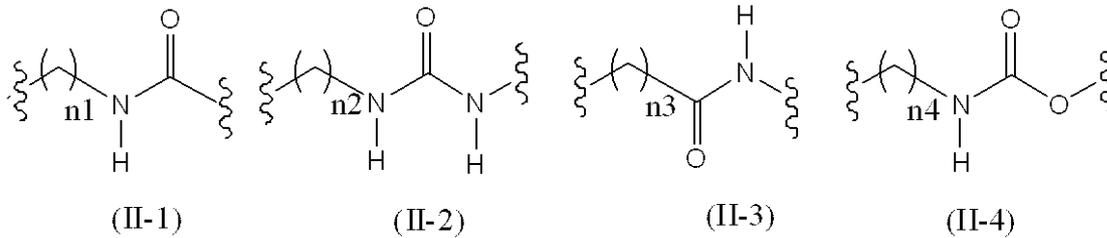
Yとしては、式(II-1)、式(II-2)、式(II-3)又は式(II-4)を

50

表す。

【0084】

【化9】



(式中、 n_1 、 n_2 、 n_3 及び n_4 は、それぞれ0又は1を表す)。

【0085】

ここで、式(II-1)から式(II-4)における任意の水素原子は、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル又は C_{3-8} シクロアルキルで置換されていてもよい。

【0086】

Yとして好ましくは、式(II-2)又は式(II-3)が推奨される。

【0087】

又、Yが式(II-1)の場合には、Xとしては、アリール又はヘテロアリールが推奨される。

【0088】

Zとしては、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシル、スルホ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、アミノ(該アミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、カルバモイル(該カルバモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、スルファニル(該スルファニルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル(該スルファモイルは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、カルバモイルアミノ(該カルバモイルアミノは、 C_{1-6} アルキル、アリール若しくはヘテロアリールで1乃至2置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、アリールオキシカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アラルキルオキシ及びヘテロアラルキルオキシからなる群から選択される基を表す。

【0089】

Zとして具体的には、水素原子、フッ素、塩素等のハロゲン；メチル、エチル、 n -プロピル等の C_{1-6} アルキル；メトキシ、エトキシ等の C_{1-6} アルコキシ；メチルアミノ、エチルアミノ等の C_{1-6} アルキルアミノ；ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ C_{1-6} アルキルアミノ；メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル；メチルスルファニル、エチルスルファニル等の C_{1-6} アルキルスルファニル；メチルカルボニル、エチルカルボニル等の C_{1-6} アルキルカルボニル；スルファモイル；ジメチルスルファモイル等のジ C_{1-6} アルキルスルファモイルが例示される。

【0090】

Zとして好ましくは、水素原子、クロロ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ等が推

10

20

30

40

50

奨され、特に水素原子が推奨される。

【0091】

Zの結合位置としては、好ましくは、A₄である。

【0092】

A₁、A₂、A₃及びA₄は、各々独立して、CH又はNを表し、但し、少なくとも3つはCHを表す。

【0093】

具体的なA₁、A₂、A₃及びA₄としては、
A₁、A₂及びA₃及びA₄がCHであり、A₄がN、
A₁、A₂及びA₄及びA₃がCHであり、A₃がN、
A₁、A₃及びA₄及びA₂がCHであり、A₂がN、
A₂、A₃及びA₄及びA₁がCHであり、A₁がN、
A₁、A₂、A₃及びA₄のいずれもCH、
が例示され、好ましくは、

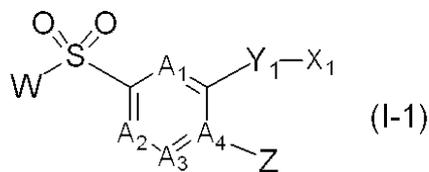
A₁、A₂、A₃及びA₄のいずれもCHが推奨される。

【0094】

式(I)で表される化合物として好ましくは、式(I-1)

【0095】

【化10】



[式中、

Y₁は、式(II-2)又は式(II-3)を表し、

X₁は、式(X-1)、式(X-2)又は式(X-3)を表し、

W、Z、A₁、A₂、A₃及びA₄は、前記に同じである]で表される化合物が挙げられる。

【0096】

式(I)で表される化合物として好ましくは、

3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルスルホニル)-N-(4-イソプロポキシフェニル)ベンズアミド、

3-{[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロポキシフェニル)ベンズアミド、

3-{[3-(1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロポキシフェニル)ベンズアミド、

1-[(3-{[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド、

3-{[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド、

3-(2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド、

3-{[3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド、

N-ベンジル-1-[(3-{[(3-メトキシピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド、

3-イソプロポキシ-5-{[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンゾイル]アミノ}-1H-ピラゾール 塩酸塩、

3-イソプロポキシ-5-(3-[(2-メチルピロリジン-1-イル)スルホニル])

10

20

30

40

50

ベンゾイル}アミノ) - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 5 - [(3 - {[3 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - イル]スルホニル}ベンゾ
 イル)アミノ] - 3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 5 - ({3 - [(3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル)スルホニル]ベンゾイル}アミ
 ノ) - 3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 5 - ({3 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル)スルホニル]ベンゾイル}アミノ
) - 3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 5 - ({3 - [(4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)スルホニル]ベンゾイル}ア
 ミノ) - 3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 3 - イソプロポキシ - 5 - {[3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンゾイル]ア
 ミノ} - 1H - ピラゾール 塩酸塩、
 N - (3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イ
 ルスルホニル)ベンズアミド、
 N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズア
 ミド、
 N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド
 、
 N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズ
 アミド、
 N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベ
 ンズアミド、
 N - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 N - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イ
 ルスルホニル)ベンズアミド、
 N - (3 - イソプロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル
 スルホニル)ベンズアミド、
 N - (3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 N - (3 - プロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスル
 ホニル)ベンズアミド、
 N - (3 - ブトキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 3 - (シクロヘキシルスルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル)ベンズアミド
 、
 N - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホ
 ニル)ベンズアミド、
 4 - イソプロポキシ - N - [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンジル]ベンズ
 アミド、及び
 N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 2 - [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)
 フェニル]アセトアミド等が例示される。

【0097】

式(I)で表される化合物の製造方法

本発明に係る化合物は、例えば下記の製造方法又は実施例に示す方法により製造することができる。ただし、本発明に係る化合物の製造方法はこれらの例に限定されるものではない。

【0098】

製造方法1

式(I)で表される化合物は、以下の方法で調製可能である。

【0099】

10

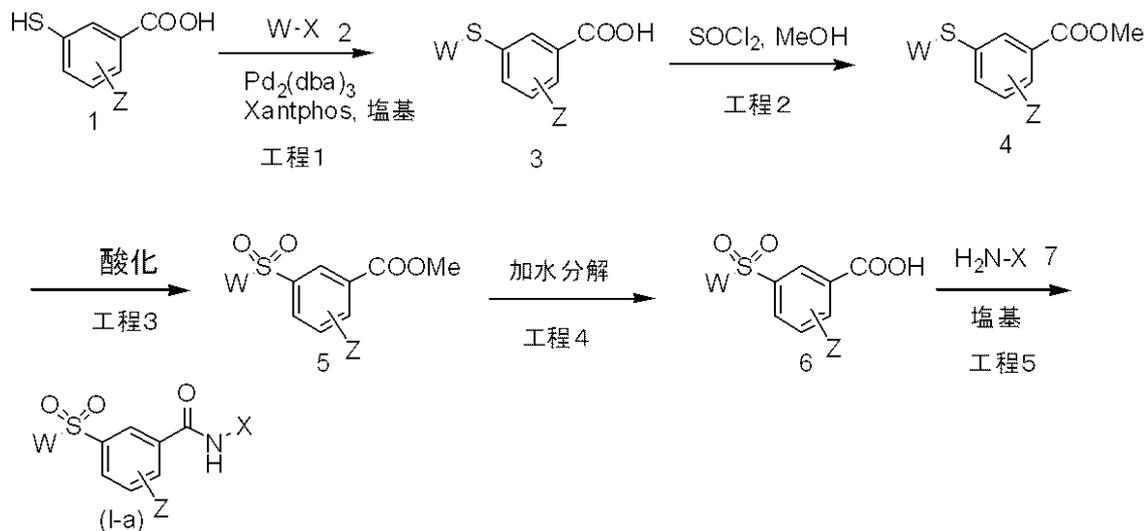
20

30

40

50

【化11】



10

[式中、各記号は前記に同じである]

【0100】

工程1

20

化合物1と化合物2とを有機溶媒中、塩基、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(以下、「Pd₂(dba)₃」)及び(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)(以下、「Xantphos」)の存在下で反応を行うことにより、化合物3を得る。

【0101】

塩基としては、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が例示され、好ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンが推奨される。又、塩基の使用量としては、1モルの化合物1に対して1~10モル、好ましくは1~3モルが推奨される。

【0102】

30

化合物2の使用量としては、1モルの化合物1に対して1~5モルが例示され、Pd₂(dba)₃の使用量としては、1モルの化合物1に対して0.1~1.0モルが例示され、そしてXantphosの使用量としては、1モルの化合物1に対して0.2~2.0モルが例示される。

【0103】

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン(以下、「THF」という)、1,4-ジオキサン(以下、「ジオキサン」という)等が例示される。

【0104】

反応温度としては20~150 が例示され、通常1~24時間で反応が完結する。

【0105】

40

工程2

化合物3をメタノール中で塩化チオニルと反応を行い、化合物4を得る。

【0106】

塩化チオニルの使用量としては、化合物3に対して等モルから大過剰モルが例示され、好ましくは1~5モルが推奨される。

【0107】

反応温度としては室温から60 が例示され、好ましくは0~100 が推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。

【0108】

尚、工程2は、ジアゾメタンを用いる公知のメチルエステル化を用いてもよい。

50

【0109】

工程3

化合物4を、酸化することにより化合物5を得る。

【0110】

酸化の方法としては特に限定されないが、例えば、*m*-クロロ過安息香酸、過マンガン酸カリウム等により行うことができる。

【0111】

m-クロロ過安息香酸を用いる場合、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒中で反応を行う。

【0112】

m-クロロ過安息香酸の使用量としては、1モルの化合物4に対して2~10モルが例示され、通常、室温で1~24時間反応を行えばよい。

【0113】

一方、過マンガン酸カリウムを用いる場合、アセトン/水の混合溶媒中で行う。又、反応系に酢酸を添加してもよい。

【0114】

過マンガン酸カリウムの使用量としては、1モルの化合物4に対して2~6モルが例示され、通常、室温で1~24時間反応を行えばよい。

【0115】

酢酸の使用量としては、1モルの化合物4に対して1~10モルが例示される。

【0116】

反応温度としては、20~80 が例示され、好ましくは20~50 が推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。

【0117】

工程4

化合物5のエステルを加水分解して化合物6とする。加水分解の方法は、特に限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを、等モルから過剰モル用い、メタノール、エタノール等の低級アルコール中に行えばよい。

【0118】

加水分解の際の反応温度としては、0~100 が例示され、好ましくは20~50 が推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。

【0119】

工程5

化合物6と化合物7とを、塩基の存在下、アミド化することにより、式(I-a)で表される化合物を得る。

【0120】

アミド化の方法は、従来公知の方法によって行うことが可能であり、化合物6と化合物7とを縮合剤の存在下で反応させる方法、又は化合物6のカルボン酸部分を従来公知の方法により活性化させ反応性誘導体とし、次いで該誘導体と化合物2とをアミド化する方法、が例示される(いずれの方法も、「ペプチド合成の基礎と実験」(泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年)を参照のこと)。

【0121】

例えば縮合剤を用いる反応としては以下の方法が例示される。

【0122】

即ち、化合物6と化合物7とを反応溶媒中、塩基存在下、縮合剤を用いて縮合し、式(I-a)で表される化合物を得る。

【0123】

塩基としてはN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が例示され、好ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンが推奨される。又、塩基の使用量としては、1モルの化合物6に対して1~10モル、好ましくは

10

20

30

40

50

1 ~ 3 モルが推奨される。

【0124】

化合物7の使用量としては、1モルの化合物6につき1~3モルが例示される。

【0125】

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド等が例示され、その使用量としては、1モルの化合物1につき1~3モルが例示される。

【0126】

又、反応を促進する目的でヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOB T」という)等を反応系に添加してもよい。HOB Tの使用量としては、1モルの化合物1につき1~3モルが例示される。

10

【0127】

反応溶媒としては、THF、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」という)、ジメチルスルホキシド(以下、「DMSO」という)、ジクロロメタン又はその混合溶媒が例示される。

【0128】

反応温度としては、20~100 が例示され、好ましくは20~50 が推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。

【0129】

上記の方法で得られた式(I-a)で表される化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる(以下の方法において同じである)。

20

【0130】

ここで、化合物1としては、3-メルカプト安息香酸、3-メルカプト-2-メトキシ安息香酸等が例示され、化合物2としては、2-ヨードピリジン、2-ブロモピリジン、2-ヨードピラジン等が例示され、化合物7としては5-イソプロポキシピリジン-2-アミン、4-イソプロピルアニリン、1-(4-アミノフェニル)エタノン等が例示される。

【0131】

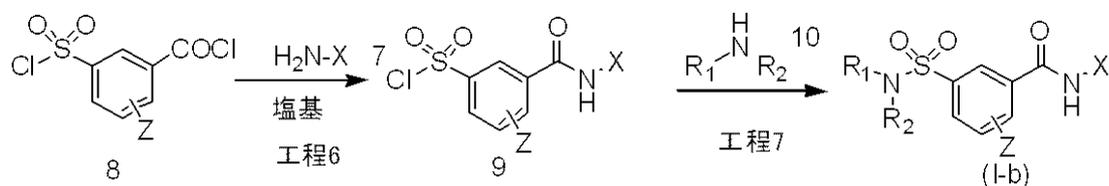
製造方法2

製造方法2は、式(I-b)で表される化合物の製造方法である。

30

【0132】

【化12】



[式中、各記号は前記に同じである。]

【0133】

工程6

化合物8を有機溶媒中、塩基存在下で化合物7とアミド化反応を行い、化合物9を得る。

40

【0134】

塩基としてはN,N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が例示され、好ましくはN,N-ジイソプロピルエチルアミンが推奨される。又、塩基の使用量としては、1モルの化合物8に対して1~10モル、好ましくは1~3モルが推奨される。

【0135】

化合物7の使用量としては、1モルの化合物8に対して1~5モルが例示され、好まし

50

くは 1 ~ 2 モルが推奨される。

【 0 1 3 6 】

有機溶媒としては、塩化メチレン、四塩化炭素、T H F、ジオキサン、DM F 又は DM S O 等が例示される。

【 0 1 3 7 】

反応温度としては、0 ~ 8 0 が例示され、好ましくは 0 ~ 2 0 が推奨され、通常、1 ~ 2 4 時間で反応が完結する。

【 0 1 3 8 】

化合物 7 としては、4 - イソプロポキシアニリン、4 - イソプロピルアニリン、2 - メトキシアニリン、4 - メトキシアニリン、3 - メトキシピリジン - 2 - アミン、2 - アミノ - 5 - イソプロポキシピリジン等が例示される。

10

【 0 1 3 9 】

工程 7

化合物 9 と化合物 1 0 とを工程 5 に準じて有機溶媒中で縮合を行い、式 (I - b) で表される化合物を得る。

【 0 1 4 0 】

化合物 1 0 の使用量としては、1 モルの化合物 9 に対して 1 ~ 5 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 2 モルが推奨される。

【 0 1 4 1 】

有機溶媒としては、塩化メチレン、四塩化炭素、T H F、ジオキサン、DM F 又は DM S O 等が例示される。

20

【 0 1 4 2 】

反応温度としては、0 ~ 8 0 が例示され、好ましくは 0 ~ 2 0 が推奨され、通常、1 ~ 2 4 時間で反応が完結する。

【 0 1 4 3 】

化合物 1 0 としては、(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン、4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1 ³ . ⁸] ウンデカン、2 - ピペリジン - 3 - イル - 1 H - ベンズイミダゾール等が例示される。

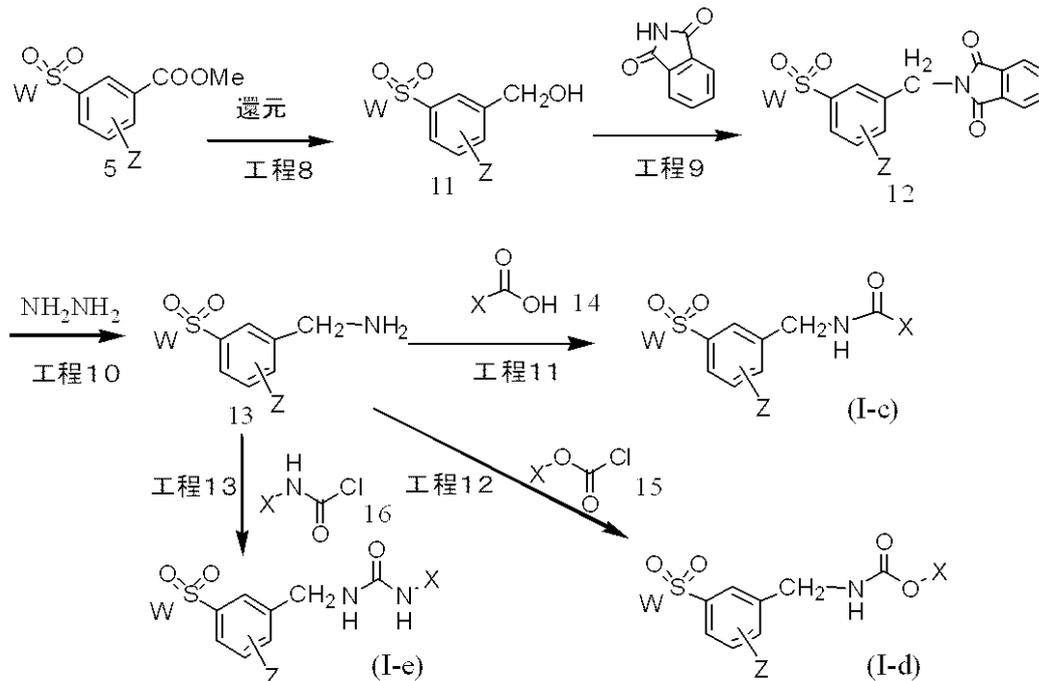
【 0 1 4 4 】

30

製造方法 3

【 0 1 4 5 】

【化 1 3】



10

[式中、各記号は前記に同じである。]

20

【 0 1 4 6 】

工程 8

化合物 5 を還元剤を用いて還元を行い、化合物 1 1 を得る。還元の方法は、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて従来公知の方法によりエステル部分の還元を行えばよい。

【 0 1 4 7 】

例えば水素化リチウムアルミニウムを用いる場合、反応溶媒として T H F 等を用い、1 モルの化合物 5 に対して水素化リチウムアルミニウムを 1 ~ 5 モル使用し、室温で 1 ~ 6 時間反応を行うことにより化合物 1 1 が得られる。

【 0 1 4 8 】

工程 9

化合物 1 1 とフタルイミドとを、光延反応により縮合し化合物 1 2 を得る。

【 0 1 4 9 】

すなわち、反応溶媒中、ジアルキルアゾジカルボキシレート若しくは 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジアミド等のアゾ化合物及びトリアリアルホスフィン若しくはトリアルキルホスフィン等の有機リン化合物の存在下で、化合物 1 1 とフタルイミドとを縮合することにより、化合物 1 2 を得る。

【 0 1 5 0 】

アゾ化合物としては、ジメチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジド等が例示され、トリアリアルホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリトリルホスフィン等が例示され、トリアルキルホスフィンとしては、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン等が例示される。中でも、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの組み合わせ、又は 1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジドとトリブチルホスフィンとの組み合わせが推奨される。

40

【 0 1 5 1 】

フタルイミドの使用量としては、1 モルの化合物 1 1 に対して 1 ~ 1 0 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1 . 5 モルが推奨される。

【 0 1 5 2 】

又、アゾ化合物、及び有機リン化合物の使用量としては 1 モルの化合物 1 1 に対してア

50

ゾ化合物 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨され、又、フタルイミド 1 モルに対し有機リン化合物 1 ~ 3 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 1.5 モルが推奨される。

【 0 1 5 3 】

反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類；*n*-ヘプタン、*n*-ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；アセトニトリル、*N*-メチルピロリドン（以下、「NMP」という）、DMF、DMSO等又はこれらの混合溶媒等が例示される。

10

【 0 1 5 4 】

反応温度としては、0 ~ 100 が例示され、好ましくは 0 ~ 50 が推奨され、通常、2 ~ 24 時間で反応が終了する。

【 0 1 5 5 】

工程 1 0

化合物 1 2 を反応溶媒中、ヒドラジン処理を行い化合物 1 3 とする。

【 0 1 5 6 】

ヒドラジンの使用量としては、1 モルの化合物 1 2 に対して 1 ~ 10 モルが例示され、好ましくは 2 ~ 5 モルが推奨される。

【 0 1 5 7 】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール等が例示される。

20

【 0 1 5 8 】

反応温度としては、0 ~ 80、好ましくは 20 ~ 50 が例示され、通常、1 ~ 24 時間で反応が完了する。

【 0 1 5 9 】

工程 1 1

化合物 1 3 と化合物 1 4 とを工程 5 に準じて反応を行い、式 (I - c) で表される化合物を得る。

【 0 1 6 0 】

工程 1 2

化合物 1 3 と化合物 1 5 とを工程 6 に準じて反応を行い、式 (I - d) で表される化合物を得る。

30

【 0 1 6 1 】

工程 1 3

化合物 1 3 と化合物 1 6 とを工程 6 に準じて反応を行い、式 (I - e) で表される化合物を得る。

【 0 1 6 2 】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、カルボキシル基等が存在する場合、当該アミノ基、カルボキシル基は、適宜、アミノ基の保護基又はカルボキシル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

40

【 0 1 6 3 】

「アミノ基の保護基」としては、例えばベンジル、*p*-メトキシベンジル、トリチル等のアラルキル；例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル等の C₁ - 6 アルカノイル；例えばベンゾイル；例えばフェニルアセチル、フェノキシアセチル等のアリールアルカノイル；例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等の C₁ - 6 アルコキシカルボニル；例えばベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカルボニル；例えばトリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等の C₁ - 6 アルキルシリル等が挙げられ、特にアセチル、ピバロイル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が好ましい。

50

【0164】

「カルボキシル基の保護基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル等のC₁₋₆アルキル；例えば2,2,2-トリクロロエチル等のC₁₋₆ハロアルキル；例えば2-プロペニル等のC₁₋₆アルケニル；例えばベンジル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル等のアラキル等が挙げられ、特にメチル、エチル、tert-ブチル、2-プロペニル、ベンジル、p-メトキシベンジル、ベンズヒドリル等が好ましい。

【0165】

保護基の導入及び除去は、前記文献記載の方法〔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〕又はそれに準じる方法に従って行うことができる。

10

【0166】

かくして得られる式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)又は式(I-e)で表される化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等が例示される。

【0167】

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0168】

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、例えば高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、睡眠時無呼吸症候群等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の予防剤又は治療剤として供することができる。

20

【0169】

本発明の1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、LCEの変調に起因する疾患、病気又は状態の治療法又は予防法を提供することである。

30

【0170】

本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、メタボリックシンドローム、脂肪肝、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療法又は予防法を提供することである。

【0171】

本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、糖尿病の治療法又は予防法を提供することである。

40

【0172】

本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、肥満症の治療法又は予防法を提供することである。

【0173】

本発明のもう1つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、食べ過ぎ、過食症、高血圧、血漿インスリン濃度の上昇、インスリン抵抗性、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、大腸

50

癌、腎癌、変形性関節症、閉塞型睡眠時無呼吸症、心臓病、異常心拍リズム、不整脈、心筋梗塞、うっ血性心不全、冠状動脈性心臓病、突然死、脳卒中、多嚢胞卵巣、頭蓋咽頭腫、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、性機能及び生殖機能障害、不妊症、性腺機能低下症、多毛症、肥満関連の胃食道逆流、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、炎症、全身性脈管炎、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、炎症、全身性脈管炎、動脈硬化症、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風、便秘、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、心臓肥大及び左心室肥大からなる群より選択される肥満関連疾患の治療法又は予防法を提供することである。

【0174】

本発明のもう一つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法を提供することである。

10

【0175】

本発明のもう一つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、カロリー摂取の方法を提供することである。

【0176】

本発明のもう一つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、摂取量の低減方法を提供することである。

20

【0177】

本発明のもう一つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、満腹感の増加方法を提供することである。

【0178】

本発明のもう一つの側面としては、治療的又は予防的に有効量の本発明に係る化合物を、それらを必要とする対象に投与することからなる、食欲の低減方法を提供することである。

【0179】

また本発明は本発明に係る化合物を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる肥満症の治療法又は予防法に関する。

30

【0180】

また本発明は本発明に係る化合物を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる糖尿病の治療法又は予防法に関する。

また本発明は本発明に係る化合物（I）又はそれらの薬学的に許容されうる塩を、その状態の治療又は予防に有用であるとして知られた他の薬剤の治療的又は予防的に有効な量と組み合わせて投与することからなる高脂血症又は異常脂質血症の治療法又は予防法に関する。

40

【0181】

本発明のもう一つの側面としては、本発明に係る化合物と、薬学的に許容されうる担体からなる医薬組成物を提供することである。

【0182】

本発明の更にもう一つの側面としては、医薬として使用するための本発明に係る化合物に関する。

【0183】

本発明の更にもう一つの側面としては、それらを必要とする対象のLCEに起因する疾患の治療、予防、抑制に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物の使用に関する。

【0184】

50

本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象のメタボリックシンドローム、高脂血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、肥満症、糖尿病、過食症、悪性新生物又は感染性疾患の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物の使用に関する。

【0185】

本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の肥満症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物の使用に関する。

【0186】

本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の糖尿病の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物の使用に関する。

10

【0187】

本発明の更にもう1つの側面としては、それらを必要とする対象の高脂血症又は異常脂質血症の治療又は予防に有用な医薬の製造のための本発明に係る化合物の使用に関する。

【0188】

本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDP-IV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする対象の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、管理又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

20

【0189】

本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDP-IV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療又は予防に用いる医薬の製造のための使用であって、本発明に係る化合物の有効量と、上記薬剤の有効量の同時又は別々の使用に関する。

30

【0190】

本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物の治療的に有効量と、インスリン抵抗性改善薬、インスリン類似薬、スルホニルウレア類、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼ4 (DPP-4又はDP-IV)阻害剤、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)作動薬、HMG-CoA還元酵素阻害剤、セロトニン様物質、3-アドレナリン受容体作動薬、神経ペプチドY1拮抗薬、神経ペプチドY2作動薬、神経ペプチドY5拮抗薬、腓リパーゼ阻害剤、カンナビノイドCB1受容体拮抗薬若しくはインバースアゴニスト、メラニン濃縮ホルモン受容体作動薬、メラノコルチン4受容体作動薬、ボムベシンレセプターサブタイプ3作動薬、グレリン拮抗剤、PYY、PYY₃₋₃₆及びNK-1拮抗剤からなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容される塩の治療的に有効量からなる、肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の同

40

50

時、別々若しくは連続的な使用のための合剤としての製品に関する。

【0191】

本発明の更にもう1つの側面としては、本発明に係る化合物の治療的に有効量と、シンバスタチン、メバスタチン、エゼチミベ、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン、シブトラミン、オルリスタット、Q n e x a (商品名)及びフェンテルミンからなる群より選択される薬剤又はそれらの薬学的に許容されうる塩の治療的に有効量の使用であって、それらを必要とする対象の肥満症、糖尿病、糖尿病関連疾患又は肥満関連疾患の治療、管理又は予防に有用な医薬の製造のための上記使用に関する。

【0192】

本発明に係る化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、メチル化セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、パルミトオレイン酸、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【0193】

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0194】

本発明に係る化合物はヒト又はそれ以外の哺乳動物を含む動植物であつて、当該化合物による処置を必要とするものに対して有効である。当該哺乳動物としてはヒトが好ましく、男性であっても女性であってもよい。ヒト以外の哺乳動物としては、例えばイヌ、ネコ等の愛玩動物等が挙げられる。本発明に係る化合物は、これらイヌ、ネコ等の肥満又は肥満に関係する疾患に対しても有効である。当該化合物による処置を必要とするか否かは、通常の内科医、獣医又は臨床医によって、容易に決定することができる。

【0195】

本発明に係る化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kg、より好ましくは0.01~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

【0196】

経口投与のためには、1.0~1000mgの有効成分、特に治療される患者の症状に合わせて薬用量を調整するために1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及び1000.0mgの有効成分を含む錠剤が好ましい。当該化合物は一日あたり、1~4回、好ましくは一日あたり、1回又は2回の処方により投与することができる。

【0197】

10

20

30

40

50

本発明に係る化合物が、肥満症及び／又は糖尿病及び／又は高脂血症及び／又は異常脂質血症及び／又は非アルコール性脂肪肝、又は他の疾患の治療又は予防に対して適用される場合、本発明に係る化合物の一日当たりの薬用量が動物の体重1kgに対し約0.1mg～約100mgであるとき、より好ましくは一日当たり単回若しくは2回～6回の分割投与、又は徐放性製剤によるとき、一般に十分な結果を得ることができる。多くの大型哺乳動物にとって、一日当たりの全薬用量は約1.0mg～約1000mg、好ましくは約1mg～約50mgである。70kgの大人の場合、一日当たりの全薬用量は、通常、約7mg～約350mgであろう。この薬用量の処方では最高の治療効果を得るため調整することができる。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を治療し、予防し、阻止し、抑制し又は停止させるに必要な効果的薬物量を容易に決定し処理することができる。

【0198】

これらの製剤は、本発明に係る化合物を全薬剤1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【0199】

本発明に係る化合物は高血圧、狭心症、心不全、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、視力低下、電解質異常、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、糖尿病性神経障害等の中枢神経系疾患、例えばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、高脂血症、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、異常脂質血症、非アルコール性脂肪肝、ホルモン分泌異常、痛風、脂肪肝等の代謝性疾患、例えば月経障害、性機能障害等の生殖系疾患、肝機能障害、膵炎、胆のう炎、胃食道逆流等の消化管系疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、睡眠時無呼吸症候群等の呼吸器系疾患、細菌・真菌・寄生虫による感染性疾患、悪性新生物、関節炎、皮膚潰瘍等の炎症性疾患等の疾病の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明に係る化合物と上記の疾患の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として上記疾患の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

【0200】

上記組み合わせは、本発明の組成物に一つの他の活性物質のみならず、2又はそれ以上の他の活性物質を組み合わせたものを包含する。本発明の組成物と、上記疾患の治療薬から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせには多くの例が存在する。例えば、メタボリックシンドロームの治療・管理、予防を目的とする場合、本発明の組成物と高脂血症治療剤、脂質低減薬剤及び抗糖尿病薬剤から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせが有益である。特に、抗糖尿病薬剤及び／又は高脂血症治療剤又は脂質低減剤に加えて、抗肥満薬剤、抗高血圧薬剤を包含する組成物はメタボリックシンドロームの治療、管理又は予防に相乗的な効果を発揮する。

【0201】

本剤と組み合わせる薬剤としては、例えば、ACAT阻害剤、プロッカー、アルドースリダクターゼ阻害剤、アミラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、陰イオン交換樹脂、食欲抑制剤、抗酸化剤、抗血小板剤、プロッカー、ピグアニド剤、カルシウム拮抗剤、CB1受容体インバースアゴニスト/拮抗剤、CETP阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、DGAT阻害剤、DP-IV阻害剤、利尿剤、エイコサペンタエン酸、エンドセリン拮抗剤、FLAP阻害剤、FXRモジュレーター、グレリン拮抗剤、GLP-1アゴニスト、GLP-1分泌剤、グルカゴン拮抗剤、グルコキナーゼ活性化剤、グルココルチコイド受容体リガンド、グリコシダーゼ阻害剤、GPAT阻害剤、ヒスタミンH3受容体リガンド、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤、HSD阻害剤、インスリンとその類似薬、VEGF阻害剤・PDGF阻害剤等のキナ

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤、レプチン、リパーゼ阻害剤、5-L O阻害剤、L X Rリガンド、メラノコルチンアゴニスト、M C H拮抗剤、M T T P阻害剤、オレキシン拮抗剤、オピオイド拮抗剤、ニューロペプチドY拮抗剤、ニコチン酸アゴニスト、P P A R Rリガンド、P T P - 1 B阻害剤、S C D - 1阻害剤、セロトニン輸送体阻害剤、S G L T阻害剤、S U Rリガンド、甲状腺ホルモンアゴニスト、U C P活性化剤、V P A C受容体アゴニスト等を挙げる事ができる。

【発明の効果】

【0202】

本発明に係る化合物は、優れたL C E阻害作用を有し、L C Eが関与する各種疾患、例えば循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患、新生物、感染症等の治療剤、又は除草剤として有用である。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0203】

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0204】

薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてS i l i c a g e l 6 0 F 2 5 4 (M e r c k) を、検出法としてU V検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、W a k o g e l T M C 3 0 0又はC 2 0 0 (和光純薬)、F L A S H + カートリッジ (B i o t a g e) 又はC h r o m a t o r e x (F U J I S I L Y S I A C H E M I C A L) を用いた。M Sスペクトルは、Z Q 2 0 0 0 (W a t e r s) を用いて測定した。N M Rスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、J N M A L 4 0 0 (日本電子 (J E O L))、M e r c u r y 4 0 0 (4 0 0 M H z ; V a r i a n)、又はI n o v a 4 0 0 (4 0 0 M H z ; V a r i a n) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 値をp p mで示した。

20

N M R測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブレット

d d : ダブル ダブレット

t : トリプレット

d t : ダブル トリプレット

q : クアルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

D M S O - d 6 : 重ジメチルスルホキシド

30

【0205】

実施例1

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 5 - イルスルホニル] ベンズアミド

40

参考例1で得られた化合物 (8 0 . 0 m g) のT H F (3 . 0 m L) 溶液に、(1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン・1塩酸塩 (7 6 . 6 m g) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 m L) を順次加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水にて3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (N H バイオタージカラム、酢酸エチル / ヘキサン = 0 % - 8 0 %、グラジェント) にて精製し、表題化合物 (8 0 . 0 m g、8 5 %) を白色結晶として得た。

¹ H - N M R (C D C l 3) : 1 . 2 3 - 1 . 3 9 (7 H , m) , 1 . 6 6 - 1 . 7 8

50

(1 H , m) , 3 . 1 9 (1 H , d , J = 9 . 8 H z) , 3 . 3 8 (1 H , d , J = 9 . 8 H z) , 3 . 6 5 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 3 . 8 2 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 4 . 4 1 - 4 . 5 9 (3 H , m) , 6 . 8 8 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 4 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 3 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 9 5 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 6 (1 H , s) , 8 . 2 9 (1 H , s)

【 0 2 0 6 】

実施例 2

3 - (2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イルスルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 2 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 9 5 - 1 . 0 4 (1 H , m) , 1 . 1 8 - 1 . 2 7 (1 H , m) , 1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 1 . 5 3 - 1 . 6 6 (3 H , m) , 1 . 6 9 - 1 . 7 8 (1 H , m) , 2 . 4 9 (1 H , s) , 3 . 0 1 - 3 . 1 3 (2 H , m) , 4 . 2 2 (1 H , s) , 4 . 4 9 - 4 . 5 7 (1 H , m) , 6 . 9 0 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 6 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 4 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 9 7 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 0 3 (1 H , s) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 6 (1 H , s)

【 0 2 0 7 】

実施例 3

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 5 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 - イルスルホニル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物および 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 5 (6 H , d , J = 5 . 9 H z) , 2 . 8 0 - 2 . 8 7 (2 H , m) , 3 . 5 0 - 3 . 5 6 (2 H , m) , 4 . 3 1 (2 H , s) , 4 . 5 0 - 4 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 9 2 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 3 5 (1 H , s) , 7 . 5 3 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 3 - 7 . 6 9 (1 H , m) , 7 . 7 6 - 7 . 8 0 (1 H , m) , 7 . 9 6 - 8 . 0 1 (1 H , m) , 8 . 0 8 - 8 . 1 2 (1 H , m) , 8 . 2 2 - 8 . 2 5 (1 H , m)

【 0 2 0 8 】

実施例 4

3 - (4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデク - 4 - イルスルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 4 - アザトリシクロ [4 . 3 . 1 . 1³ . 8] ウンデカンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 1 . 3 9 - 1 . 6 3 (7 H , m) , 1 . 7 6 - 1 . 9 6 (6 H , m) , 2 . 2 1 - 2 . 2 9 (1 H , m) , 3 . 4 1 - 3 . 4 7 (2 H , m) , 4 . 4 0 - 4 . 4 6 (1 H , m) , 4 . 4 9 - 4 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 9 1 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 5 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 6 4 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 9 2 - 8 . 0 0 (2 H , m) , 8 . 1 1 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 6 (1 H , s)

【 0 2 0 9 】

実施例 5

3 - { [3 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 2 - ピペリジン - 3 - イル - 1 H - ベンズイミダゾールを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 1.36 - 1.50 (1H, m), 1.60 - 1.78 (2H, m), 2.00 - 2.10 (1H, m), 2.27 - 2.39 (1H, m), 2.83 - 2.94 (1H, m), 3.34 - 3.48 (2H, m), 3.89 - 3.98 (1H, m), 4.40 - 4.48 (1H, m), 6.76 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.31 - 7.37 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.53 - 7.58 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s)

【0210】

実施例 6

3 - { [(ジシクロプロピルメチル)アミノ]スルホニル} - N - (4 - イソプロポキシフェニル)ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 1, 1 - ジシクロプロピルメタンアミンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.06 - 0.16 (2H, m), 0.21 - 0.33 (4H, m), 0.41 - 0.50 (2H, m), 0.75 - 0.86 (2H, m), 1.34 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.49 - 4.56 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 6.89 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.60 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.00 - 8.05 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.37 - 8.39 (1H, m)

【0211】

実施例 7

3 - { [3 - (1, 3 - ベンズオキサゾール - 2 - イル)ピペリジン - 1 - イル]スルホニル} - N - (4 - イソプロポキシフェニル)ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 2 - ピペリジン - 3 - イル - 1, 3 - ベンズオキサゾールを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (6H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 1.63 - 1.76 (1H, m), 1.76 - 1.90 (1H, m), 1.91 - 2.00 (1H, m), 2.25 - 2.33 (1H, m), 2.46 - 2.57 (1H, m), 2.75 - 2.84 (1H, m), 3.24 - 3.35 (1H, m), 3.78 - 3.88 (1H, m), 4.16 - 4.24 (1H, m), 4.49 - 4.58 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.47 - 7.57 (3H, m), 7.62 - 7.71 (2H, m), 7.79 - 7.85 (1H, m), 7.93 - 7.98 (1H, m), 8.11 - 8.17 (1H, m), 8.22 (1H, s)

【0212】

実施例 8

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [(1S, 4S) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプト - 2 - イル]スルホニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物および (1S, 4S) - 2 - メチル - 2, 5 - ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.17 - 4.32 (8H, m), 1.33 (6H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.83 (3H, s), 4.46 - 4.56 (1H, m), 6.82 - 6.91 (2H, m), 7.48 - 7.69 (3H, m), 7.92 - 8.00 (1H, m), 8.12 - 8.19 (1H, m), 8.31 (1H, s)

【0213】

実施例 9

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [2 - (フェノキシメチル)モルホリン - 4 - イル]スルホニル}ベンズアミド

10

20

30

40

50

参考例 1 で得られた化合物および 2 - (フェノキシメチル) モルホリンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.33 - 2.41 (1H, m), 2.48 - 2.58 (1H, m), 3.57 - 3.64 (1H, m), 3.70 - 3.84 (2H, m), 3.87 - 4.03 (4H, m), 4.49 - 4.57 (1H, m), 6.84 - 6.92 (4H, m), 6.93 - 6.98 (1H, m), 7.24 - 7.30 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 - 7.94 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.20 (1H, s)

【0214】

10

実施例 10

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプト - 5 - イルスルホニル]ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および (1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.62 - 1.69 (1H, m), 1.71 - 1.77 (1H, m), 3.19 - 3.25 (1H, m), 3.41 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 3.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.47 - 4.57 (3H, m), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, s)

20

【0215】

実施例 11

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - {[3 - (4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピペリジン - 1 - イル]スルホニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物および 3 - (4 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)ピペリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.52 - 1.65 (1H, m), 1.68 - 1.82 (1H, m), 1.83 - 1.92 (1H, m), 1.95 - 2.04 (1H, m), 2.33 - 2.42 (1H, m), 2.73 (1H, t, J = 11.3 Hz), 2.98 - 3.09 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.81 - 3.89 (1H, m), 3.92 - 4.00 (1H, m), 4.47 - 4.55 (1H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 - 8.21 (2H, m), 8.73 (1H, s)

【0216】

40

実施例 12

3 - (オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジン - 2 (1H) - イルスルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル)ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物およびオクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.83 - 2.31 (4H, m), 2.51 - 4.24 (9H, m), 4.47 - 4.57 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 - 8.13 (2H, m), 9.27 (1H, s)

50

【0217】

実施例13

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (オクタヒドロ - 2H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イルスホニル) ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例1で得られた化合物およびオクタヒドロ - 2H - ピリド [1, 2 - a] ピラジンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.42 - 2.05 (6H, m), 2.62 - 2.73 (1H, m), 2.92 - 3.06 (2H, m), 3.13 - 3.27 (2H, m), 3.39 - 3.49 (2H, m), 3.76 - 3.86 (2H, m), 4.47 - 4.55 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 - 7.65 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.03 - 8.08 (2H, m), 9.35 (1H, s)

10

【0218】

実施例14

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [3 - (モルホリン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例1で得られた化合物および4 - (ピペリジン - 3 - イルメチル) モルホリンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.12 - 1.80 (8H, m), 1.33 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.17 - 2.30 (1H, m), 2.60 - 2.82 (3H, m), 3.06 - 3.14 (1H, m), 3.47 - 3.56 (1H, m), 3.66 - 3.76 (1H, m), 3.92 - 4.04 (4H, m), 4.47 - 4.56 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.58 - 7.68 (3H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, s), 9.23 (1H, s)

20

【0219】

実施例15

3 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例1で得られた化合物および4 - フルオロピペリジンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.81 - 2.03 (4H, m), 2.84 - 2.98 (2H, m), 3.34 - 3.44 (2H, m), 4.49 - 4.58 (1H, m), 4.66 - 4.85 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.85 - 7.95 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.20 (1H, s)

30

【0220】

実施例16

3 - (2 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 2 - イルスホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例1で得られた化合物および2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.44 - 1.91 (9H, m), 3.32 (2H, s), 3.87 (1H, s), 4.49 - 4.58 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 - 8.02 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (1H, s)

40

【0221】

実施例17

50

3 - [(4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 4 , 4 - ジフルオロピペリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 2 . 0 0 - 2 . 1 4 (4 H , m) , 3 . 1 7 - 3 . 2 8 (4 H , m) , 4 . 4 8 - 4 . 5 9 (1 H , m) , 6 . 9 1 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 5 3 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 6 8 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 8 5 - 7 . 9 6 (2 H , m) , 8 . 1 3 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 2 (1 H , s)

【 0 2 2 2 】

10

実施例 1 8

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) スルホニル] ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 3 - メトキシピペリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 2 2 - 1 . 3 8 (1 H , m) , 1 . 3 4 (6 H , d , J = 5 . 9 H z) , 1 . 4 5 - 1 . 6 5 (1 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 9 2 (2 H , m) , 2 . 5 2 - 2 . 7 1 (2 H , m) , 3 . 2 8 - 3 . 4 1 (2 H , m) , 3 . 3 6 (3 H , s) , 3 . 5 1 - 3 . 6 1 (1 H , m) , 4 . 4 7 - 4 . 6 0 (1 H , m) , 6 . 9 1 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 5 4 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 6 6 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 8 8 - 7 . 9 9 (2 H , m) , 8 . 1 1 - 8 . 1 7 (1 H , m) , 8 . 2 1 (1 H , s)

20

【 0 2 2 3 】

実施例 1 9

3 - [(3 , 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 3 , 3 - ジフルオロピペリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 4 (6 H , d , J = 6 . 3 H z) , 1 . 7 3 - 1 . 8 2 (2 H , m) , 1 . 8 3 - 1 . 9 7 (2 H , m) , 3 . 1 1 - 3 . 1 9 (2 H , m) , 3 . 3 1 - 3 . 4 1 (2 H , m) , 4 . 4 8 - 4 . 5 8 (1 H , m) , 6 . 9 0 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 5 3 (2 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 6 7 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 9 0 - 7 . 9 8 (2 H , m) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 1 (1 H , s)

30

【 0 2 2 4 】

実施例 2 0

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [3 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物および 3 - [(ピペリジン - 3 - イルオキシ) メチル] ピリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

40

¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 3 3 (6 H , d , J = 5 . 9 H z) , 1 . 4 6 - 1 . 6 4 (2 H , m) , 1 . 7 7 - 1 . 9 3 (2 H , m) , 2 . 8 6 - 3 . 0 0 (2 H , m) , 3 . 1 6 - 3 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 4 3 (1 H , m) , 3 . 5 7 - 3 . 6 6 (1 H , m) , 4 . 4 7 - 4 . 5 7 (1 H , m) , 4 . 6 2 (1 H , d , J = 1 2 . 9 H z) , 4 . 7 0 (1 H , d , J = 1 2 . 9 H z) , 6 . 8 7 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 5 5 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) , 7 . 6 0 - 7 . 6 7 (2 H , m) , 7 . 8 4 - 7 . 9 1 (1 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 1 5 (2 H , m) , 8 . 2 4 (1 H , s) , 8 . 5 2 (1 H , s) , 8 . 5 7 - 8 . 6 2 (1 H , m) , 8 . 6 6 (1 H , s)

【 0 2 2 5 】

実施例 2 1

50

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [3 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

参考例 1 で得られた化合物および 2 - [(ピペリジン - 3 - イルオキシ) メチル] ピリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.33 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.49 - 1.63 (2H, m), 1.78 - 1.93 (2H, m), 2.88 - 3.01 (2H, m), 3.13 - 3.22 (1H, m), 3.33 - 3.41 (1H, m), 3.62 - 3.70 (1H, m), 4.47 - 4.56 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 - 7.66 (4H, m), 7.74 - 7.78 (1H, m), 7.86 - 7.91 (1H, m), 8.06 - 8.12 (1H, m), 8.12 - 8.18 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.64 - 8.69 (1H, m)

【0226】

実施例 2 2

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(3 - オキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 5 (4H) - イル) スルホニル] ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロイソオキサゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 3 (2H) - オンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d₆) : 1.25 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.64 - 2.74 (2H, m), 3.42 - 3.50 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.52 - 4.62 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.46 (1H, s)

【0227】

実施例 2 3

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および (2S) - 2 - メチルピロリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.46 - 1.62 (2H, m), 1.65 - 1.77 (1H, m), 1.79 - 1.92 (1H, m), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.40 - 3.51 (1H, m), 3.69 - 3.81 (1H, m), 4.47 - 4.58 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 - 8.04 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, s)

【0228】

実施例 2 4

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - { [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド

参考例 1 で得られた化合物および (2R) - 2 - メチルピロリジンを原料として用い、実施例 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.46 - 1.62 (2H, m), 1.65 - 1.77 (1H, m), 1.79 - 1.92 (1H, m), 3.10 - 3.21 (1H, m), 3.40 - 3.51 (1H, m), 3.69 - 3.81 (1H, m), 4.47 - 4.58 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz)

10

20

30

40

50

z), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 - 8.04 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, s)

【0229】

実施例25

3 - ({ [2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) プロピル] アミノ } スルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例1で得られた化合物および2 - (1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) プロパン - 1 - アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.25 - 1.33 (9 H, m), 3.16 - 3.37 (3 H, m), 4.43 - 4.55 (1 H, m), 6.23 (1 H, s), 6.80 - 6.88 (2 H, m), 7.10 - 7.21 (2 H, m), 7.35 - 7.46 (3 H, m), 7.52 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.75 - 7.85 (1 H, m), 7.99 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1 H, s), 8.64 - 8.84 (1 H, m)

10

【0230】

実施例26

3 - { [(2 R, 5 R) - 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド

(2 R, 5 R) - 2, 5 - ジメチルピロリジン (50 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.050 mL)、参考例2で得られた化合物 (50 mg) を順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC (0.1% TFAアセトニトリル : H₂O) = 10% - 95%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (59 mg、100%) を白色結晶として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.17 (6 H, d, J = 6.3 Hz), 1.22 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.45 - 1.60 (2 H, m), 2.02 - 2.16 (2 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 3.98 - 4.09 (2 H, m), 7.18 - 7.26 (2 H, m), 7.54 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 - 7.65 (1 H, m), 7.91 (1 H, s), 7.94 - 8.01 (1 H, m), 8.03 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 8.25 (1 H, s)

30

【0231】

実施例27

3 - (アゼパン - 1 - イルスルホニル) - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびヘキサメチレンアミンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.26 (6 H, d, J = 6.8 Hz), 1.54 - 1.78 (8 H, m), 2.86 - 2.98 (1 H, m), 3.30 (4 H, t, J = 5.9 Hz), 7.25 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.95 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.10 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 8.22 (1 H, s)

40

【0232】

実施例28

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびピロリジンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.22 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.74 (4 H, t, J = 6.6 Hz), 2.82 - 2.96 (1 H, m), 3.22 (4 H, t, J = 6.6 Hz), 7.21 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2 H, d, J = 8

50

. 6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1H, s)

【0233】

実施例29

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびモルホリンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.81 - 2.94 (1H, m), 2.99 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.70 (4H, t, J = 4.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.17 (1H, s)

【0234】

実施例30

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-[(2-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]ベンズアミド

参考例2で得られた化合物および2-メチルピペリジンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.08 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.26 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.29 - 1.60 (6H, m), 2.85 - 2.96 (1H, m), 3.01 (1H, td, J = 13.0, 2.6 Hz), 3.69 - 3.78 (1H, m), 4.21 - 4.31 (1H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.93 - 8.01 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, s)

【0235】

実施例31

3-{[(2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド

参考例2で得られた化合物および(2R, 6S)-2, 6-ジメチルピペリジン、を原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.17 - 1.78 (6H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.33 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.81 - 2.95 (1H, m), 4.11 - 4.22 (2H, m), 7.19 - 7.26 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.84 (1H, s), 7.92 - 7.97 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1H, s)

【0236】

実施例32

3-[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)スルホニル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド

参考例2で得られた化合物および3-ヒドロキシピペリジンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.32 - 1.45 (1H, m), 1.48 - 1.63 (1H, m), 1.65 - 1.88 (2H, m), 2.72 - 2.96 (3H, m), 3.06 - 3.16 (1H, m), 3.30 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 3.78 - 3.88 (1H, m), 7.20 (

10

20

30

40

50

2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.05 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1 H, s)

【0237】

実施例 33

(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド

参考例 2 で得られた化合物および (3R)-3-フルオロピロリジンを原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.22 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.82 - 2.04 (1 H, m), 2.06 - 2.22 (1 H, m), 2.81 - 2.94 (1 H, m), 3.22 - 3.33 (1 H, m), 3.40 - 3.66 (3 H, m), 5.13 (1 H, dt, J = 5.2, 3.4 Hz), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.53 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.64 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.92 - 7.99 (2 H, m), 8.11 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1 H, s)

10

【0238】

実施例 34

1-[(3-{[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

参考例 2 で得られた化合物および (3R)-3-フルオロピロリジンを原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 1.19 - 1.30 (1 H, m), 1.19 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 - 1.53 (1 H, m), 1.66 - 1.82 (2 H, m), 2.14 - 2.29 (2 H, m), 2.30 - 2.43 (1 H, m), 2.81 - 2.92 (1 H, m), 3.56 - 3.71 (2 H, m), 6.92 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1 H, s), 7.66 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 - 8.32 (2 H, m), 10.45 (1 H, s)

【0239】

実施例 35

30

1-[(3-{[(4-イソプロピルフェニル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-4-カルボキサミド

参考例 2 で得られた化合物およびピペリジン-3-カルボキサミドを原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 1.19 (6 H, d, J = 6.6 Hz), 1.45 - 1.60 (2 H, m), 1.69 - 1.83 (2 H, m), 1.99 - 2.11 (1 H, m), 2.27 - 2.39 (2 H, m), 2.81 - 2.92 (1 H, m), 3.54 - 3.66 (2 H, m), 6.79 (1 H, s), 7.19 (1 H, s), 7.23 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.93 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 - 8.30 (2 H, m), 10.45 (1 H, s)

40

【0240】

実施例 36

3-{[(3R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル}-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド

参考例 2 で得られた化合物および (R)-3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.22 (6 H, d, J = 7.0 Hz), 1.31 - 1.46 (1 H, m), 1.48 - 1.89 (3 H, m), 2.70 - 2.93 (3 H, m), 3.06 - 3.16 (1 H, m), 3.30 (1 H, dd, J = 11.7, 3.1 H

50

z), 3.77 - 3.87 (1H, m), 7.18 - 7.23 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, s)

【0241】

実施例37

3 - { [3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびピペリジン - 3 - イルメタノールを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.94 - 1.10 (1H, m), 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.48 - 1.87 (4H, m), 2.27 - 2.38 (1H, m), 2.40 - 2.54 (1H, m), 2.82 - 2.94 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J = 10.9, 7.8 Hz), 3.48 - 3.59 (2H, m), 3.62 - 3.72 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 - 8.21 (3H, m)

【0242】

実施例38

3 - [(シクロヘキシルアミノ) スルホニル] - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびシクロヘキサンアミンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.00 - 1.25 (4H, m), 1.22 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 - 1.54 (2H, m), 1.54 - 1.65 (2H, m), 1.65 - 1.77 (2H, m), 2.81 - 2.94 (1H, m), 3.05 - 3.21 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.17 - 7.25 (2H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.95 - 8.05 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.32 (1H, s)

【0243】

実施例39

3 - (アニリノスルホニル) - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド

参考例2で得られた化合物およびアニリンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.80 - 2.92 (1H, m), 7.04 - 7.15 (4H, m), 7.15 - 7.27 (4H, m), 7.44 - 7.52 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.25 (1H, s)

【0244】

実施例40

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - { [(2 R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド

参考例2で得られた化合物および(2R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジンを原料として用い、実施例26に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.50 - 1.65 (2H, m), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.76 - 2.97 (2H, m), 3.07 - 3.18 (1H, m), 3.31 - 3.36 (1H, m), 3.32 (1H, s), 3.37 - 3.45 (1H, m), 3.56 (2H, dd, J = 9.6, 3.7 Hz), 3.70 - 3.80 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.5

10

20

30

40

50

4 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.96 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.03 (1 H, s), 8.11 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.25 (1 H, s)

【0245】

実施例41

3 - { [(3R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (2 - メトキシフェニル) ベンズアミド

参考例3で得られた化合物および(R) - 3 - ヒドロキシピペリジン塩酸塩を原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.39 - 1.49 (1 H, m), 1.57 - 1.70 (1 H, m), 1.72 - 1.82 (1 H, m), 1.82 - 1.94 (1 H, m), 2.80 (1 H, dd, J = 11.2, 7.3 Hz), 2.84 - 2.93 (1 H, m), 3.10 - 3.23 (2 H, m), 3.38 (1 H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 3.85 - 3.93 (1 H, m), 3.94 (3 H, s), 6.95 (1 H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (1 H, td, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.13 (1 H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.69 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.95 (1 H, dt, J = 8.1, 1.3 Hz), 8.12 (1 H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.25 (1 H, t, J = 1.7 Hz), 8.43 - 8.50 (1 H, m), 8.54 (1 H, s)

10

【0246】

20

実施例42

3 - { [3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (2 - メトキシフェニル) ベンズアミド

参考例3で得られた化合物およびピペリジン - 3 - イルメタノールを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.98 - 1.13 (1 H, m), 1.54 - 1.97 (4 H, m), 2.30 - 2.39 (1 H, m), 2.51 (1 H, td, J = 10.9, 2.9 Hz), 2.66 (1 H, s), 3.46 - 3.75 (4 H, m), 3.94 (3 H, s), 6.95 (1 H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.04 (1 H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (1 H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.69 (1 H, t, J = 7.8 Hz), 7.94 (1 H, dt, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.10 (1 H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz), 8.24 (1 H, t, J = 1.5 Hz), 8.42 - 8.50 (1 H, m), 8.55 (1 H, s)

30

【0247】

実施例43

1 - [(3 - { [(2 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

参考例3で得られた化合物およびピペリジン - 3 - カルボキサミドを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.18 - 1.32 (1 H, m), 1.39 - 1.55 (1 H, m), 1.66 - 1.81 (2 H, m), 2.15 - 2.31 (2 H, m), 2.31 - 2.44 (1 H, m), 3.57 - 3.72 (2 H, m), 3.83 (3 H, d, J = 12.2 Hz), 6.90 - 7.01 (2 H, m), 7.08 - 7.13 (1 H, m), 7.18 - 7.25 (1 H, m), 7.42 (1 H, s), 7.65 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 7.80 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.91 - 7.96 (1 H, m), 8.21 - 8.33 (2 H, m), 9.88 (1 H, s)

40

【0248】

実施例44

5 - { [(3 - { [(4 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] アミノ } ペンタン酸

50

(工程1) 3 - { [(5 - ヒドロキシペンチル) アミノ] スルホニル } - N - (4 - メトキシフェニル) ベンズアミドの合成

参考例4で得られた化合物および5 - アミノペンタン - 1 - オールを原料として用い、実施例1に準じた方法により目的化合物を得た。

(工程2) 5 - { [(3 - { [(4 - メトキシフェニル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] アミノ } ペンタン酸の合成

工程1で得られた化合物(500mg)のアセトン(10mL)溶液に、攪拌下、Jones試薬(クロム酸(280mg)、硫酸(0.25mL)および水(0.50mL)の混合溶液)を室温で滴下し加えた。室温下終夜攪拌後、過剰量のメタノールを加えた。室温下10分攪拌後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルにて希釈後、水および飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し(クロロホルム/メタノール=9/1)表題化合物(58mg、11%)を薄紫固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.35 - 1.50 (4H, m), 2.15 (2H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 2.75 (2H, q, $J = 6.3\text{ Hz}$), 3.75 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.72 - 7.75 (1H, br m), 7.75 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s)

20

【0249】

実施例45

3 - [(tert - ブチルアミノ) スルホニル] - N - (4 - メトキシフェニル) ベンズアミド

参考例4で得られた化合物および2 - メチルプロパン - 2 - アミンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.11 (9H, s), 3.75 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 9.3\text{ Hz}$), 7.66 - 7.69 (3H, m), 7.73 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 10.37 (1H, s)

30

【0250】

実施例46

N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例4で得られた化合物およびピペリジンを原料として用い、実施例1に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.57 - 1.69 (4H, m), 2.95 - 3.06 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s).

40

【0251】

実施例47

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例5で得られた化合物(50.0mg)のTHF(2.0mL)溶液に、トリエチルアミン(0.13mL)およびモルホリン(41.2mg)を順次加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣を逆相HPLC(0.1%TFEAアセトニトリル:H $_2$ O=10%-90%、グラジエント)にて精製し表題化合物(32mg、90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 3.03 (4H, t, $J = 4.6\text{ Hz}$), 3.75 (4

50

H, t, J = 4.6 Hz), 3.94 (3H, s), 7.13 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, s)

【0252】

実施例48

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - { [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および(2S) - 2 - メチルピロリジンを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.33 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.47 - 1.63 (2H, m), 1.68 - 1.78 (1H, m), 1.82 - 1.93 (1H, m), 3.14 - 3.22 (1H, m), 3.44 - 3.52 (1H, m), 3.71 - 3.80 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.2, 4.9 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.01 - 8.05 (1H, m), 8.10 - 8.14 (1H, m), 8.15 - 8.20 (1H, m), 8.30 - 8.33 (1H, m)

【0253】

実施例49

3 - (2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプト - 2 - イルスルホニル) - N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 0.77 - 1.85 (6H, m), 2.47 (1H, s), 3.01 - 3.12 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.20 (1H, s), 7.09 - 7.14 (1H, m), 7.21 - 7.27 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (1H, s)

【0254】

実施例50

3 - { [3 - (1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } - N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および2 - ピペリジン - 3 - イル - 1H - ベンズイミダゾールを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.63 - 1.84 (2H, m), 1.92 - 2.10 (2H, m), 2.80 - 2.91 (1H, m), 3.11 - 3.20 (1H, m), 3.25 - 3.34 (1H, m), 3.41 - 3.51 (1H, m), 3.69 - 3.78 (1H, m), 3.88 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.19 - 7.28 (3H, m), 7.54 - 7.60 (2H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 - 7.93 (1H, m), 8.03 - 8.07 (1H, m), 8.12 - 8.17 (1H, m), 8.26 - 8.29 (1H, m)

【0255】

実施例51

3 - (2 - アザビシクロ [2.2.2] オクト - 2 - イルスルホニル) - N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタンを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.47 - 1.92 (9H, m), 3.31 - 3.38 (2H, m), 3.88 (1H, s), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.66 (1H, t, J

10

20

30

40

50

= 7.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.33 (1H, s)

【0256】

実施例52

3-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-7-イルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃): 1.39-1.46(4H, m), 1.77-1.85(4H, m), 3.94(3H, s), 4.20-4.26(2H, m), 7.14(1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.23-7.28(1H, m), 7.64(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.08-8.19(3H, m), 8.40(1H, t, J = 1.7 Hz)

【0257】

実施例53

N-(3-メトキシピリジン-2-イル)-3-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イルスルホニル]ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・1塩酸塩を原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃): 1.35(1H, d, J = 10.7 Hz), 1.75(1H, d, J = 10.2 Hz), 3.22(1H, d, J = 9.8 Hz), 3.42(1H, d, J = 9.8 Hz), 3.67-3.73(1H, m), 3.89(1H, d, J = 7.8 Hz), 3.93(3H, s), 4.52(2H, d, J = 11.7 Hz), 7.13(1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.24(1H, d, J = 7.8 Hz), 7.68(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.03(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.11(1H, d, J = 4.9 Hz), 8.17(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.34(1H, s), 8.57(1H, s)

【0258】

実施例54

3-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド

参考例5で得られた化合物および8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを原料として用い、実施例47に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCI₃): 1.45-1.68(8H, m), 1.76-1.89(2H, m), 3.93(3H, s), 4.24(2H, s), 7.11(1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.23(1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.63(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.03-8.08(1H, m), 8.10-8.17(2H, m), 8.35(1H, s), 8.49(1H, s)

【0259】

実施例55

エチル1-[(3-{[(3-メトキシピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキシレート

(工程1) 3-{[3-(エトキシカルボニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}安息香酸の合成

3-(クロロスルホニル)安息香酸(5.00g)及びエチルピペリジン-3-カルボキシレート(7.04mL)を原料として用い、参考例1に準じた方法により目的化合物(7.12g、92%)を無色固体として得た。

(工程2) エチル1-[(3-{[(3-メトキシピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキシレートの合成

10

20

30

40

50

工程 1 で得られた化合物 (4 . 0 0 g) 及び 2 - アミノ - 3 - メトキシピリジン (1 . 4 5 g) を原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により目的化合物 (3 . 6 6 g 、 7 0 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 5 (3 H , t , J = 7 . 1 \text{ Hz }) , 1 . 3 5 - 1 . 5 0 (1 H , m) , 1 . 5 9 - 1 . 7 3 (1 H , m) , 1 . 7 6 - 1 . 8 7 (1 H , m) , 1 . 9 4 - 2 . 0 3 (1 H , m) , 2 . 4 4 (1 H , td , J = 1 1 . 3 , 3 . 3 \text{ Hz }) , 2 . 5 6 - 2 . 6 8 (2 H , m) , 3 . 5 5 - 3 . 6 6 (1 H , m) , 3 . 7 8 - 3 . 8 8 (1 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 1 4 (2 H , q , J = 7 . 2 \text{ Hz }) , 7 . 1 2 (1 H , dd , J = 8 . 3 , 4 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 2 4 (1 H , dd , J = 8 . 3 , 1 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 6 9 (1 H , t , J = 7 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 9 4 (1 H , dt , J = 7 . 8 , 1 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 0 9 - 8 . 1 3 (1 H , m) , 8 . 1 8 (1 H , d , J = 7 . 8 \text{ Hz }) , 8 . 2 5 (1 H , s) , 8 . 5 9 (1 H , s)

【 0 2 6 0 】

実施例 5 6

1 - [(3 - { [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボン酸

実施例 5 5 で得られた化合物 (5 0 m g) をメタノール (1 . 0 m L) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 0 5 6 m L) を加えた後、室温にて 1 7 時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相 HPLC (0 . 1 % TFA アセトニトリル : H_2O) = 1 0 % - 9 5 % 、グラジエント) で精製し、表題化合物 (6 m g 、 1 3 %) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1 . 1 2 - 1 . 5 4 (3 H , m) , 1 . 5 9 - 1 . 8 1 (2 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 6 9 (2 H , m) , 3 . 2 3 - 3 . 3 7 (1 H , m) , 3 . 4 3 - 3 . 5 4 (1 H , m) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 7 . 3 1 (1 H , dd , J = 8 . 3 , 4 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 5 0 - 7 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 7 6 (1 H , t , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 8 8 - 7 . 9 4 (1 H , m) , 7 . 9 9 (1 H , dd , J = 4 . 9 , 1 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 2 0 - 8 . 2 8 (2 H , m) , 1 0 . 6 1 (1 H , s)

【 0 2 6 1 】

実施例 5 7

1 - [(3 - { [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 5 6 で得られた化合物 (5 0 m g) を DMF (1 . 0 m L) に溶解し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 3 0 m L) 、塩化アンモニウム (8 m g) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (2 2 m g) 、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (2 7 m g) を順次加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて 4 度抽出した。有機層を併せ飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / クロロホルム = 0 % - 2 0 % 、グラジエント) で精製し、表題化合物 (3 7 m g 、 7 4 %) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 6 - 1 . 7 3 (2 H , m) , 1 . 7 4 - 1 . 8 9 (2 H , m) , 2 . 4 5 - 2 . 5 7 (1 H , m) , 2 . 6 2 - 2 . 7 3 (1 H , m) , 2 . 7 9 - 2 . 9 1 (1 H , m) , 3 . 5 0 (1 H , d , J = 1 1 . 5 \text{ Hz }) , 3 . 6 0 - 3 . 6 9 (1 H , m) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 5 . 5 4 (1 H , s) , 5 . 9 7 (1 H , s) , 7 . 1 3 (1 H , dd , J = 8 . 0 , 4 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 2 2 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 7 . 6 9 (1 H , t , J = 7 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 9 4 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 8 . 1 1 (1 H , d , J = 4 . 4 \text{ Hz }) , 8 . 1 7 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 8 . 2 7 (1 H , s) , 8 . 6 3 (1 H , s)

【 0 2 6 2 】

実施例 5 8

1 - [(3 - { [(5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

参考例 6 で得られた化合物およびピペリジン - 3 - カルボキサミドを用い、実施例 4 7 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.18 - 1.26 (8H, m), 1.28 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 1.38 - 1.52 (1H, m), 1.68 - 1.82 (2H, m), 2.15 - 2.43 (3H, m), 3.57 - 3.73 (2H, m), 4.63 - 4.69 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.89 - 7.95 (1H, m), 8.05 - 8.11 (2H, m), 8.28 - 8.35 (2H, m), 11.07 (1H, s)

【0263】

実施例 59、59'

(3S) - 1 - [(3 - {[(5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド、及び、(3R) - 1 - [(3 - {[(5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 58 で得られた化合物 (10 mg) を、分取 HPLC (Chiralpak AD) (ヘキサン/エタノール = 70/30) で分離した。

先の溶出物 ((3S) - 1 - [(3 - {[(5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド) を無色固体 (5.0 mg) として得た (実施例 59)。後の溶出物 ((3R) - 1 - [(3 - {[(5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド) を無色固体 (5.0 mg) として得た。 (実施例 59')

【0264】

実施例 60

1 - [(3 - {[(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] - N - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 56 で得られた化合物およびメチルアミンを原料として用い、実施例 57 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.55 - 1.84 (4H, m), 2.43 - 2.54 (1H, m), 2.81 (3H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 2.81 - 2.90 (1H, m), 2.93 - 3.02 (1H, m), 3.42 - 3.52 (1H, m), 3.54 - 3.64 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.50 (1H, dd, $J = 8.0, 5.4\text{ Hz}$), 7.66 - 7.75 (2H, m), 7.97 - 8.05 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s)

【0265】

実施例 61

N - ベンジル - 1 - [(3 - {[(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル} フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 56 で得られた化合物およびベンジルアミンを原料として用い、実施例 57 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.56 - 1.90 (4H, m), 2.45 - 2.56 (1H, m), 2.68 - 2.80 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 11.7, 9.8\text{ Hz}$), 3.47 - 3.60 (1H, m), 3.65 - 3.77 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.35 - 4.51 (2H, m), 6.31 - 6.43 (1H, m), 7.21 - 7.36 (6H, m), 7.43 - 7.50 (1H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.96 - 8.02 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s)

【0266】

実施例 62

10

20

30

40

50

ベンジル 1 - [(3 - { [(3 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ] カルボニル } フェニル) スルホニル] ピペリジン - 3 - カルボキシレート

参考例 5 で得られた化合物およびベンジルピペリジン - 3 - カルボキシレートを用い、実施例 4 7 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.53 (1 H , m) , 1.57 - 1.73 (1 H , m) , 1.75 - 1.89 (1 H , m) , 1.93 - 2.06 (1 H , m) , 2.38 - 2.54 (1 H , m) , 2.58 - 2.77 (2 H , m) , 3.54 - 3.68 (1 H , m) , 3.81 - 3.90 (1 H , m) , 3.93 (3 H , s) , 5.10 (1 H , d , J = 12.2 \text{ Hz}) , 5.14 (1 H , d , J = 12.2 \text{ Hz}) , 7.12 (1 H , dd , J = 8.3 , 4.9 \text{ Hz}) , 7.23 (1 H , dd , J = 8.3 , 1.5 \text{ Hz}) , 7.29 - 7.41 (5 H , m) , 7.63 - 7.74 (1 H , m) , 7.92 - 7.97 (1 H , m) , 8.12 (1 H , dd , J = 4.9 , 1.5 \text{ Hz}) , 8.15 - 8.20 (1 H , m) , 8.22 - 8.25 (1 H , m) , 8.48 (1 H , s)

【 0 2 6 7 】

実施例 6 3

3 - イソプロポキシ - 5 - { [3 - (モルホリン - 4 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } - 1 H - ピラゾール塩酸塩

参考例 7 で得られた化合物 (100 mg) を THF (2.0 mL) に溶解し、モルホリン (0.10 mL) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 100 % 、グラジエント) で精製し、無色固体 (63 mg) を得た。得られた固体 (61 mg) を酢酸エチル (2.0 mL) に溶解し、4 M 塩酸 - 酢酸エチル溶液 (2.0 mL) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。生じた固体をろ取することにより、表題化合物 (50 mg 、 59 %) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.28 (6 H , d , J = 6.1 \text{ Hz}) , 2.90 (4 H , t , J = 4.6 \text{ Hz}) , 3.63 (4 H , t , J = 4.6 \text{ Hz}) , 4.52 - 4.66 (1 H , m) , 5.82 (1 H , s) , 6.43 (1 H , brs) , 7.81 (1 H , t , J = 7.8 \text{ Hz}) , 7.93 (1 H , dt , J = 8.0 , 1.3 \text{ Hz}) , 8.25 - 8.35 (2 H , m) , 11.24 (1 H , s)

【 0 2 6 8 】

実施例 6 4

3 - イソプロポキシ - 5 - ({ 3 - [(2 - メチルピロリジン - 1 - イル) スルホニル] ベンゾイル } アミノ) - 1 H - ピラゾール 塩酸塩

参考例 7 で得られた化合物および 2 - メチルピロリジンを原料として用い、実施例 6 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.23 (6 H , d , J = 6.3 \text{ Hz}) , 1.28 (3 H , d , J = 6.1 \text{ Hz}) , 1.34 - 1.49 (2 H , m) , 1.51 - 1.65 (1 H , m) , 1.69 - 1.85 (1 H , m) , 3.14 (1 H , dt , J = 12.8 , 5.2 \text{ Hz}) , 3.30 - 3.40 (1 H , m) , 3.63 - 3.75 (1 H , m) , 4.51 - 4.66 (1 H , m) , 5.81 (1 H , s) , 6.07 (1 H , brs) , 7.77 (1 H , t , J = 7.9 \text{ Hz}) , 8.02 (1 H , d , J = 7.9 \text{ Hz}) , 8.27 (1 H , d , J = 7.9 \text{ Hz}) , 8.35 (1 H , s) , 11.22 (1 H , s)

【 0 2 6 9 】

実施例 6 5

5 - [(3 - { [3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル] スルホニル } ベンゾイル) アミノ] - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール 塩酸塩

参考例 7 で得られた化合物およびピペリジン - 3 - イルメタノールを原料として用い、実施例 6 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.81 - 0.95 (1 H , m) , 1.28 (6 H

10

20

30

40

50

, d, J = 6.1 Hz), 1.38 - 1.74 (4H, m), 1.94 - 2.04 (1H, m), 2.18 - 2.29 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 10.7, 7.8 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 10.7, 4.9 Hz), 3.50 - 3.60 (1H, m), 3.62 - 3.72 (1H, m), 4.52 - 4.65 (1H, m), 5.31 (1H, brs), 5.81 (1H, s), 7.79 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.88 - 7.94 (1H, m), 8.24 - 8.32 (2H, m), 11.20 (1H, s)

【0270】

実施例66

5 - ({ 3 - [(3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) スルホニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール 塩酸塩 10

参考例7で得られた化合物および3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を原料として用い、実施例63に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 - 1.26 (1H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.38 - 1.61 (2H, m), 1.61 - 1.80 (2H, m), 2.87 - 3.07 (2H, m), 3.13 - 3.23 (1H, m), 4.53 - 4.64 (1H, m), 4.69 - 4.78 (1H, m), 5.81 (1H, s), 7.79 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.89 - 7.96 (1H, m), 8.25 - 8.33 (2H, m), 11.17 (1H, s)

【0271】

実施例67

5 - ({ 3 - [(4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール 塩酸塩 20

参考例7で得られた化合物および4-フルオロピペリジン臭化水素酸塩を原料として用い、実施例63に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.69 - 2.00 (4H, m), 2.89 - 2.99 (2H, m), 3.04 - 3.15 (2H, m), 4.53 - 4.64 (1H, m), 4.64 - 4.84 (1H, m), 5.82 (1H, s), 6.09 (1H, brs), 7.80 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.93 - 7.98 (1H, m), 8.26 - 8.32 (2H, m), 11.22 (1H, s) 30

【0272】

実施例68

5 - ({ 3 - [(4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル] ベンゾイル } アミノ) - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール 塩酸塩

参考例7で得られた化合物および4,4-ジフルオロピペリジン臭化水素酸塩を原料として用い、実施例63に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.99 - 2.14 (4H, m), 3.12 (4H, t, J = 5.6 Hz), 4.54 - 4.64 (1H, m), 5.83 (1H, s), 6.75 (1H, brs), 7.81 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.98 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.27 - 8.34 (2H, m), 11.25 (1H, s) 40

【0273】

実施例69

3 - イソプロポキシ - 5 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } - 1 H - ピラゾール 塩酸塩

参考例7で得られた化合物およびピペリジンを原料として用い、実施例63に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.29 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.32 - 1.41 (2H, m), 1.49 - 1.61 (4H, m), 2.92 (4H, t, J = 50

5.4 Hz), 4.53 - 4.70 (1H, m), 5.77 - 5.92 (1H, m), 7.76 - 7.86 (1H, m), 7.90 - 7.99 (1H, m), 8.25 - 8.39 (2H, m), 11.08 - 11.61 (2H, m)

【0274】

実施例70

N-(3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド 塩酸塩

参考例7で得られた化合物およびピロリジンを原料として用い、実施例63に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.36 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.74 - 1.84 (4H, m), 3.27 (4H, t, J = 6.8 Hz), 4.50 - 4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, dt, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.14 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.30 (1H, t, J = 1.5 Hz), 10.24 (1H, s)

10

【0275】

実施例71

N-(4-フルオロフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸(100mg)のDMF(2.0mL)溶液に、4-フルオロアニリン(41mg)、ピリジン(0.060mL)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(107mg)を順次加え、室温にて14時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2M塩酸にて2回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=5%-50%、グラジエント)で精製し、表題化合物(87mg、65%)を白色結晶として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.37 - 1.48 (2H, m), 1.54 - 1.69 (4H, m), 2.93 - 3.08 (4H, m), 7.09 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.61 - 7.67 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 - 7.96 (1H, m), 8.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.19 (1H, s)

【0276】

30

実施例72

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸(100mg)及び4-アミノベンゾトリフルオリド(59mg)を原料として用い、実施例71に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.57 - 1.67 (4H, m), 3.01 (4H, t, J = 5.5 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.15 - 8.20 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, s)

40

【0277】

実施例73

N-ベンジル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸(30mg)のクロロホルム(0.30mL)溶液に、ベンジルアミン(12mg)、トリエチルアミン(0.047mL)、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリドジクロロメタン25%溶液(0.11mL)を順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC(0.1% TFAアセトニトリル:H₂O)=10%-95%、グラジエント)で精製し、表題化合物(26mg、65%)を白色結晶として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.48 (2H, m), 1.52 - 1.70 (4H, m), 3.00 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.66 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 6.54 (1H, br s), 7.28 - 7.41 (5H, m), 7.62 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.85 - 7.90 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.10 (1H, s)

【0278】

実施例74

2 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } ピリジン トリフルオロ酢酸塩

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 2 - アミノピリジンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.31 - 1.41 (2H, m), 1.49 - 1.60 (4H, m), 2.93 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.17 - 7.24 (1H, m), 7.78 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.83 - 7.97 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.28 - 8.35 (2H, m), 8.39 - 8.44 (1H, m), 11.24 (1H, s)

【0279】

実施例75

6 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } キノリン トリフルオロ酢酸塩

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 7 - アミノキノリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.30 - 1.44 (2H, m), 1.49 - 1.61 (4H, m), 2.94 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.70 - 7.78 (1H, m), 7.85 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.10 - 8.25 (2H, m), 8.30 - 8.38 (2H, m), 8.64 - 8.76 (2H, m), 8.96 - 9.03 (1H, m), 10.97 (1H, s)

【0280】

実施例76

5 - { [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンゾイル] アミノ } イソキノリン トリフルオロ酢酸塩

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 5 - アミノイソキノリン塩酸塩を原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.33 - 1.43 (2H, m), 1.51 - 1.61 (4H, m), 2.95 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 7.83 - 7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.03 - 8.14 (2H, m), 8.21 - 8.28 (1H, m), 8.36 - 8.45 (2H, m), 8.60 (1H, dd, $J = 6.3, 1.2\text{ Hz}$), 9.61 (1H, d, $J = 4.7\text{ Hz}$), 10.93 (1H, s)

【0281】

実施例77

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (6H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.56 - 1.74 (4H, m), 2.87 - 2.98 (1H, m), 3.03 (4H, t, $J = 5.3\text{ Hz}$), 7.23 - 7.29 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.86 - 7.96 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s)

10

20

30

40

50

【0282】

実施例78

N - (2 - フェニルエチル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド
3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および2 - フェニルエチルアミンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.61 - 1.70 (4H, m), 2.93 - 3.02 (6H, m), 3.74 (2H, q, $J = 6.5\text{ Hz}$), 6.23 (1H, br s), 7.21 - 7.28 (3H, m), 7.30 - 7.37 (2H, m), 7.57 - 7.63 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.94 - 8.00 (2H, m)

10

【0283】

実施例79

N - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および4 - メチルチオアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.61 - 1.69 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.02 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 7.30 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.89 - 7.99 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s)

20

【0284】

実施例80

N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド
3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および2 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.61 - 1.76 (4H, m), 3.04 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 7.09 - 7.16 (1H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.23 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.54 (1H, s)

30

【0285】

実施例81

N - (3 - メトキシフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド
3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および3 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.60 - 1.77 (4H, m), 3.02 (4H, t, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.85 (3H, s), 6.71 - 6.78 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.26 - 7.33 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s)

40

【0286】

実施例82

N - イソオキサゾール - 3 - イル - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および3 - アミノイソオキサゾールを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.62 - 1.73

50

(4 H , m) , 3 . 0 4 (4 H , t , J = 5 . 5 H z) , 7 . 2 3 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 7 . 7 2 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 9 9 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 1 8 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 2 8 - 8 . 3 2 (1 H , m) , 8 . 3 8 (1 H , d , J = 1 . 6 H z) , 9 . 2 5 (1 H , s)

【 0 2 8 7 】

実施例 8 3

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) - N - [(1 S) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および (S) - (+) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミンを原料として用い、実施例 7 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 8 - 1 . 5 0 (2 H , m) , 1 . 6 0 - 1 . 7 0 (4 H , m) , 1 . 8 4 - 2 . 0 5 (3 H , m) , 2 . 1 1 - 2 . 2 3 (1 H , m) , 2 . 7 5 - 2 . 9 5 (2 H , m) , 3 . 0 1 (4 H , t , J = 5 . 5 H z) , 5 . 3 6 - 5 . 4 6 (1 H , m) , 6 . 3 4 - 6 . 4 3 (1 H , m) , 7 . 1 4 - 7 . 2 5 (3 H , m) , 7 . 3 1 - 7 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 6 2 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 8 5 - 7 . 9 0 (1 H , m) , 8 . 0 1 - 8 . 0 6 (1 H , m) , 8 . 0 7 - 8 . 1 1 (1 H , m)

【 0 2 8 8 】

実施例 8 4

N - (4 - メチルフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 4 - メチルアニリンを原料として用い、実施例 7 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 9 - 1 . 4 9 (2 H , m) , 1 . 6 1 - 1 . 7 0 (4 H , m) , 2 . 3 6 (3 H , s) , 3 . 0 3 (4 H , t , J = 5 . 1 H z) , 7 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 5 4 (2 H , d , J = 8 . 2 H z) , 7 . 6 8 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 8 5 (1 H , s) , 7 . 9 2 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 1 4 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 1 7 (1 H , s)

【 0 2 8 9 】

実施例 8 5

N - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 1 - アミノインダンを原料として用い、実施例 7 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 8 - 1 . 4 9 (2 H , m) , 1 . 6 1 - 1 . 7 0 (4 H , m) , 1 . 9 1 - 2 . 0 4 (1 H , m) , 2 . 6 6 - 2 . 7 8 (1 H , m) , 2 . 8 9 - 3 . 1 3 (2 H , m) , 3 . 0 1 (4 H , t , J = 5 . 5 H z) , 5 . 7 1 (1 H , q , J = 7 . 6 H z) , 6 . 4 0 (1 H , d , J = 9 . 0 H z) , 7 . 2 1 - 7 . 3 3 (3 H , m) , 7 . 3 6 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 6 3 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 0 6 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 8 . 0 9 (1 H , s)

【 0 2 9 0 】

実施例 8 6

N - (3 - フェニルプロピル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 3 - フェニルプロピルアミンを原料として用い、実施例 7 3 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 6 - 1 . 4 7 (2 H , m) , 1 . 6 1 - 1 . 6 7 (4 H , m) , 1 . 9 6 - 2 . 0 4 (2 H , m) , 2 . 7 4 (2 H , t , J = 7 . 4 H z) , 3 . 0 0 (4 H , t , J = 5 . 5 H z) , 3 . 5 3 (2 H , q , J = 6 . 6 H z) , 6 . 1 7 (1 H , b r s) , 7 . 1 6 - 7 . 3 4 (5 H , m) , 7 . 6 0 (1 H , t , J

10

20

30

40

50

= 7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, s)

【0291】

実施例 87

N-(4-フェノキシフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および4-フェニルオキシアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.38 - 1.49 (2H, m), 1.60 - 1.71 (4H, m), 3.03 (4H, t, J = 5.1 Hz), 6.98 - 7.08 (4H, m), 7.09 - 7.14 (1H, m), 7.31 - 7.38 (2H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.89 - 7.99 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, s)

10

【0292】

実施例 88

N-フェニル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸およびアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.71 (4H, m), 3.02 (4H, t, J = 5.1 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 - 7.73 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.19 (1H, s)

20

【0293】

実施例 89

N-(2-クロロフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および2-クロロアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.62 - 1.71 (4H, m), 3.05 (4H, t, J = 5.4 Hz), 7.13 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.33 - 7.39 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, dt, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.12 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.28 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.43 (1H, s), 8.51 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz)

30

【0294】

実施例 90

N-(3-クロロフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および3-クロロアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.69 (4H, m), 3.01 (4H, t, J = 5.6 Hz), 7.15 - 7.19 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.50 - 7.55 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82 - 7.85 (1H, m), 7.92 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.13 - 8.17 (2H, m), 8.17 - 8.20 (1H, m)

40

【0295】

実施例 91

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

50

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸および4 - イソプロポキシアニリンを原料として用い、実施例73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.69 (4H, m), 3.01 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 4.48 - 4.60 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.17 (1H, s)

【0296】

実施例92

N - (4 - アセチルフェニル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド
3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸 (200 mg) のDMF (4.0 mL) 溶液に、1 - (4 - アミノフェニル)エタノン (151 mg)、O - (-7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラ - メチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (565 mg) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.39 mL) を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて3回洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 80%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (117 mg、41%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.58 - 1.67 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.97 - 3.04 (4H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.89 - 7.93 (1H, m), 8.00 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.15 - 8.19 (1H, m), 8.20 - 8.23 (1H, m), 8.43 (1H, s)

【0297】

実施例93

N - [4 - (1 - ヒドロキシエチル)フェニル] - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

実施例92で得られた化合物 (30.0 mg) のエタノール (2.0 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (8.8 mg) を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて3回抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 80%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (29.7 mg、98%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.51 (3H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 1.57 - 1.75 (4H, m), 2.98 - 3.06 (4H, m), 4.89 - 4.97 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.60 - 7.74 (3H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.18 (1H, s)

【0298】

実施例94

N - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)フェニル] - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

実施例92で得られた化合物 (50.0 mg) のジエチルエーテル (1.0 mL) 溶液に、氷冷下、メチルリチウム (0.66 mL、0.98 Mジエチルエーテル溶液) を滴下し、氷冷下1時間攪拌した。室温まで昇温後、反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて3回抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 80%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (51.1 mg、99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 - 1.47 (2H, m), 1.59 (6H, s)

), 1.59 - 1.67 (4H, m), 2.98 - 3.04 (4H, m), 7.49 - 7.52 (2H, m), 7.60 - 7.69 (3H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.14 - 8.19 (3H, m)

【0299】

実施例 95

N - [5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - イル] - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸および5 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.57 - 1.68 (4H, m), 2.97 - 3.03 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 - 7.72 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 - 7.93 (1H, m), 8.12 - 8.20 (3H, m)

【0300】

実施例 96

N - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸および2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - アミンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.39 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.70 (4H, m), 3.04 (4H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.90 - 7.96 (1H, m), 8.06 - 8.14 (2H, m), 8.19 - 8.23 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 8.8 Hz)

【0301】

実施例 97

N - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸および2 - メトキシピリジン - 3 - アミンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.40 - 1.49 (2H, m), 1.62 - 1.71 (4H, m), 3.04 (4H, t, J = 5.6 Hz), 4.08 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 - 7.98 (2H, m), 8.07 - 8.13 (1H, m), 8.22 - 8.25 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.72 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz)

【0302】

実施例 98

N - (3 - ヒドロキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)安息香酸および2 - アミノピリジン - 3 - オールを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 2.99 (4H, t, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.0, 4.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 - 7.88 (1H, m), 7.95 - 8.00 (1H, m), 8.21 - 8.26 (1H, m), 8.34 - 8.39 (1H, m)

【0303】

実施例 99

10

20

30

40

50

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 3 - メトキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 - 1.48 (2 H , m) , 1.59 - 1.69 (4 H , m) , 3.01 (4 H , t , J = 5.4 \text{ Hz}) , 3.93 (3 H , s) , 7.12 (1 H , dd , J = 8.3 , 4.9 \text{ Hz}) , 7.21 - 7.26 (1 H , m) , 7.67 (1 H , t , J = 7.8 \text{ Hz}) , 7.90 - 7.95 (1 H , m) , 8.08 - 8.13 (1 H , m) , 8.15 - 8.19 (1 H , m) , 8.21 - 8.25 (1 H , m)

【 0 3 0 4 】

10

実施例 1 0 0

N - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 6 - イソプロポキシピリジン - 3 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 (6 H , d , J = 6.3 \text{ Hz}) , 1.39 - 1.47 (2 H , m) , 1.58 - 1.69 (4 H , m) , 3.02 (4 H , t , J = 5.4 \text{ Hz}) , 5.22 - 5.33 (1 H , m) , 6.73 (1 H , d , J = 8.8 \text{ Hz}) , 7.68 (1 H , t , J = 7.8 \text{ Hz}) , 7.88 - 7.94 (1 H , m) , 7.95 - 8.04 (1 H , m) , 8.16 (1 H , d , J = 7.8 \text{ Hz}) , 8.20 (1 H , s) , 8.30 - 8.35 (1 H , m) .

20

【 0 3 0 5 】

実施例 1 0 1

N - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 6 - フェノキシピリジン - 3 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 - 1.45 (2 H , m) , 1.54 - 1.64 (4 H , m) , 2.98 (4 H , t , J = 5.4 \text{ Hz}) , 6.93 (1 H , d , J = 8.8 \text{ Hz}) , 7.09 - 7.14 (2 H , m) , 7.16 - 7.22 (1 H , m) , 7.35 - 7.42 (2 H , m) , 7.66 (1 H , t , J = 7.8 \text{ Hz}) , 7.85 - 7.90 (1 H , m) , 8.13 - 8.24 (3 H , m) , 8.39 (1 H , d , J = 2.4 \text{ Hz}) , 8.54 (1 H , s)

30

【 0 3 0 6 】

実施例 1 0 2

N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 6 - メトキシピリジン - 3 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 - 1.46 (2 H , m) , 1.56 - 1.65 (4 H , m) , 2.98 (4 H , t , J = 5.4 \text{ Hz}) , 3.94 (3 H , s) , 6.78 (1 H , d , J = 8.8 \text{ Hz}) , 7.66 (1 H , t , J = 7.8 \text{ Hz}) , 7.86 - 7.90 (1 H , m) , 8.03 (1 H , dd , J = 8.8 , 2.9 \text{ Hz}) , 8.17 (1 H , d , J = 7.8 \text{ Hz}) , 8.23 (1 H , s) , 8.39 (1 H , d , J = 2.9 \text{ Hz}) , 8.44 (1 H , s)

40

【 0 3 0 7 】

実施例 1 0 3

N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 3 - メチルピリジン - 2 - ア

50

ミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.47 (2H, m), 1.57 - 1.67 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.95 (4H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 7.11 - 7.21 (1H, m), 7.61 - 7.68 (2H, m), 7.91 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.14 - 8.31 (2H, m), 8.34 (1H, s), 9.36 (1H, s)

【0308】

実施例 104

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

10

3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 3 - メチルピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.75 - 1.82 (4H, m), 3.24 - 3.31 (4H, m), 3.94 (3H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 8.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J = 4.9, 1.0\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.30 (1H, s)

【0309】

実施例 105

N - (3 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

20

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.72 - 0.80 (2H, m), 0.94 - 1.03 (2H, m), 1.38 - 1.49 (2H, m), 1.60 - 1.71 (4H, m), 1.83 - 1.94 (1H, m), 3.03 (4H, t, $J = 5.6\text{ Hz}$), 6.43 (1H, s), 7.66 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s)

【0310】

30

実施例 106

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.39 - 1.49 (2H, m), 1.59 - 1.74 (4H, m), 3.01 (4H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.69 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.12 - 8.23 (3H, m), 8.43 (1H, s)

40

【0311】

実施例 107

N - (3 - メトキシ - 5 - ビニルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例 106 で得られた化合物 (30.0 mg) の n - プロパノール (1.0 mL) 溶液に、室温にて [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (9.7 mg)、カリウムビニルトリフルオロボレート (10.6 mg)、トリエチルアミン (0.010 mL) を順次加え、80 °C にて 10 時間攪拌した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加えた後、水にて 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHバ

50

イオタージカラム、酢酸エチル/ヘキサン = 0% - 80%、グラジエント)にて精製し、表題化合物(11.0 mg、42%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.69 (4H, m), 3.01 (4H, t, $J = 5.1\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 5.37 (1H, d, $J = 10.7\text{ Hz}$), 5.78 (1H, d, $J = 17.6\text{ Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J = 17.6, 10.7\text{ Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.09 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s)

【0312】

実施例108

N-(5-エチル-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

実施例107で得られた化合物(9.0 mg)のエタノール(2.0 mL)溶液に、触媒として10%パラジウム-炭素(3.0 mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 0% - 20%、グラジエント)にて精製し、表題化合物(8.5 mg、94%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.39 - 1.47 (2H, m), 1.61 - 1.69 (4H, m), 2.68 (2H, q, $J = 7.6\text{ Hz}$), 3.01 (4H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$), 3.92 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.93 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, s)

【0313】

実施例109

N-(3-メトキシ-5-フェニルピリジン-2-イル)-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

(工程1) N-(5-プロモ-3-メトキシピリジン-2-イル)-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドの合成

3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および5-プロモ-3-メトキシピリジン-2-アミンを原料として用い、実施例92に準じた方法により目的物を得た。

(工程2) N-(3-メトキシ-5-フェニルピリジン-2-イル)-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドの合成

工程1で得られた化合物(50 mg)のエチレングリコールジメチルエーテル(1.0 mL)溶液に、室温にてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(13.1 mg)、フェニルボロン酸(18.0 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.2 mL)を順次加え、マイクロ波照射下、180 で20分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、減圧下濃縮した。残渣を逆相HPLC(0.1% TFAアセトニトリル: H_2O = 10% - 90%、グラジエント)で精製した後、さらに分取用薄層クロマトグラフィー(NHシリカゲル、メタノール/クロロホルム = 10%)にて精製し、表題化合物(14.0 mg, 28%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.75 - 1.82 (4H, m), 3.25 - 3.32 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.38 - 7.44 (2H, m), 7.46 - 7.52 (2H, m), 7.56 - 7.61 (2H, m), 7.69 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dt, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.33 (1H, t, $J = 1.5\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$)

【0314】

実施例110

10

20

30

40

50

N - (3 - メトキシ - 5 - フェノキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例 109 (工程 1) で得られた化合物 (50.0 mg) の N - メチルピロリジノン (1.0 mL) 溶液に、フェノール (21.4 mg)、炭酸セシウム (74.0 mg)、塩化銅 (I) (11.2 mg) および 2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン - 3, 5 - ジオン (2.1 mg) を加え、マイクロ波照射下、180 で 20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、減圧下濃縮した。残渣を逆相 HPLC (0.1% TFA アセトニトリル : H₂O = 10% - 90%、グラジェント) で精製した後、さらに分取用薄層クロマトグラフィー (NH シリカゲル、メタノール / クロロホルム = 10%) にて精製し、表題化合物 (4.0 mg, 8%) を無色油状物質として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.70 - 1.83 (4H, m), 3.27 - 3.33 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.00 - 7.06 (3H, m), 7.16 - 7.19 (1H, m), 7.37 - 7.41 (2H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.30 (1H, s), 8.45 (1H, brs)

【 0315 】

実施例 111

N - [3 - メトキシ - 5 - (フェニルチオ) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例 109 (工程 1) で得られた化合物およびベンゼンチオールを原料として用い、参考例 8 (工程 1) に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.70 - 1.83 (4H, m), 3.20 - 3.33 (4H, m), 3.87 (3H, s), 7.18 - 7.37 (6H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.55 (1H, brs)

【 0316 】

実施例 112

N - [3 - メトキシ - 5 - (フェニルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例 111 で得られた化合物 (51.0 mg) のクロロホルム (1.0 mL) 溶液に、m - クロロ過安息香酸 (28.0 mg) を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応溶媒を減圧濃縮した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (NH シリカゲル、酢酸エチル 100%) にて精製し、表題化合物 (14.0 mg, 28%) を白色固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.74 - 1.84 (4H, m), 3.21 - 3.32 (4H, m), 4.02 (3H, s), 7.51 - 8.00 (7H, m), 8.02 - 8.07 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, s)

【 0317 】

実施例 113

N - (3 - エトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

3 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 3 - エトキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.75 - 1.83 (4H, m), 3.25 - 3.31 (4H, m), 4.17 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz),

10

20

30

40

50

8.18 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.30 (1H, t, J = 1.5 Hz)

【0318】

実施例114

N-(4-シアノ-1H-イミダゾール-5-イル)-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および5-アミノ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルを原料として用い、実施例92に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.38 - 1.47 (2H, m), 1.59 - 1.68 (4H, m), 3.03 (4H, t, J = 5.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, s), 10.42 (1H, s)

10

【0319】

実施例115

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

3-(ピロリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミンを原料として用い、実施例92に準じた方法により表題化合物を得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.72 - 0.80 (2H, m), 0.94 - 1.03 (2H, m), 1.74 - 1.84 (4H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 3.20 - 3.34 (4H, m), 6.41 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.30 (1H, s), 11.36 (1H, s)

【0320】

実施例116

N-(3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(ピリジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

(工程1) N-(5-イソプロポキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(ピリジン-2-イルスルホニル)ベンズアミドの合成

30

参考例8で得られた化合物(2.43g)のクロロホルム(50mL)溶液に二塩化オキサリル(0.88mL)およびDMF(0.20mL)を順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をクロロホルム(50mL)に溶解した。トリエチルアミン(4.68mL)及び参考例9で得られた5-イソプロポキシ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-3-アミン(2.28g)を順次加え室温にて10分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-60%、グラジエント)で精製し、目的化合物(3.38g、78%)を淡黄色油状物質として得た。

40

(工程2) N-(3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(ピリジン-2-イルスルホニル)ベンズアミドの合成

工程1で得られた化合物(3.38g)をトリフルオロ酢酸(27mL)-蒸留水(3.0mL)の混合溶媒に溶解し、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/クロロホルム=0%-20%、グラジエント)で精製した後、得られた化合物を再結晶(ヘプタン/エタノール)にて精製し、表題化合物(1.42g、56%)を白色結晶として得

50

た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (6H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.54 - 4.66 (1H, m), 5.94 (1H, s), 7.48 - 7.52 (1H, m), 7.67 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, td, $J = 7.8, 1.5\text{ Hz}$), 8.18 - 8.27 (3H, m), 8.56 - 8.60 (1H, m), 8.66 - 8.69 (1H, m), 9.91 (1H, s)

【0321】

実施例 117

N - (3 - エトキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

エタノールおよび 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾールアミンを原料として用い参考例 9 (工程 1) に準じた方法により得られた 5 - エトキシ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1H - ピラゾール - 3 - アミンおよび参考例 8 で得られた化合物を原料として用い、実施例 116 (工程 1) に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.19 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 5.87 (1H, s), 7.48 - 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, td, $J = 7.8, 1.6\text{ Hz}$), 8.18 - 8.28 (3H, m), 8.53 - 8.57 (1H, m), 8.65 - 8.70 (1H, m), 9.54 (1H, s)

【0322】

実施例 118

N - (3 - プロポキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

1 - プロパノールおよび 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾールアミンを原料として用い参考例 9 (工程 1) に準じた方法により得られた 5 - プロポキシ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1H - ピラゾール - 3 - アミンおよび参考例 8 で得られた化合物を原料として用い、実施例 116 (工程 1) に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (3H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$), 1.72 - 1.82 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.93 (1H, s), 7.46 - 7.54 (1H, m), 7.66 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, td, $J = 7.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.16 - 8.27 (3H, m), 8.58 (1H, s), 8.64 - 8.70 (1H, m), 10.10 (1H, s).

【0323】

実施例 119

N - (3 - ブトキシ - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

1 - ブタノールおよび 3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾールアミンを原料として用い参考例 9 (工程 1) に準じた方法により得られた 5 - ブトキシ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1H - ピラゾール - 3 - アミンおよび参考例 8 で得られた化合物を原料として用い、実施例 116 (工程 1) に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.91 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.32 - 1.47 (2H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 5.50 - 6.11 (1H, m), 7.70 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.1\text{ Hz}$), 7.80 (1H, brs), 8.12 - 8.20 (2H, m), 8.24 - 8.31 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.69 - 8.72 (1H, m)

【0324】

実施例 120

10

20

30

40

50

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 8 で得られた化合物および 3 - メトキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.93 (3 H, s), 7.12 (1 H, dd, $J = 8.3, 4.9 \text{ Hz}$), 7.23 (1 H, dd, $J = 8.3, 1.5 \text{ Hz}$), 7.47 - 7.51 (1 H, m), 7.69 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.96 (1 H, td, $J = 7.8, 2.0 \text{ Hz}$), 8.10 (1 H, d, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 8.19 - 8.28 (3 H, m), 8.49 - 8.58 (2 H, m), 8.66 - 8.70 (1 H, m)

【 0 3 2 5 】

10

実施例 1 2 1

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 8 で得られた化合物および 4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (6 H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.83 - 2.95 (1 H, m), 7.21 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.45 - 7.49 (1 H, m), 7.56 (2 H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.63 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.93 (1 H, td, $J = 7.8, 1.8 \text{ Hz}$), 8.15 - 8.21 (3 H, m), 8.32 (1 H, s), 8.49 - 8.53 (1 H, m), 8.62 - 8.67 (1 H, m)

20

【 0 3 2 6 】

実施例 1 2 2

N - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 8 で得られた化合物および 5 - イソプロポキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (6 H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 4.48 - 4.61 (1 H, m), 7.30 (1 H, dd, $J = 9.3, 2.9 \text{ Hz}$), 7.46 - 7.52 (1 H, m), 7.70 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.93 - 8.00 (2 H, m), 8.21 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.23 - 8.31 (3 H, m), 8.53 - 8.56 (1 H, m), 8.60 (1 H, s), 8.66 - 8.70 (1 H, m)

30

【 0 3 2 7 】

実施例 1 2 3

N - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

1 - メトキシプロパン - 2 - オール (29.0 mg) の酢酸エチル (1 mL) 溶液に室温にて、トリエチルアミン (0.045 mL)、塩化メタンサルホニル (0.025 mL) を順次加えた。室温にて 15 分間攪拌した後、析出した固体をろ取した。ろ液を濃縮した後、得られた残渣を DMF (1.0 mL) に溶解し、参考例 1 1 で得られた化合物 (80.0 mg) および炭酸カリウム (89.0 mg) を順次加えた。反応液を 60 にて一終夜攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (NH シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン = 20%) にて精製し、表題化合物 (37.0 mg, 39%) を淡赤色油状物質として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 (3 H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 3.41 (3 H, s), 3.49 (1 H, dd, $J = 10.2, 4.4 \text{ Hz}$), 3.58 (1 H, dd, $J = 10.2, 6.3 \text{ Hz}$), 4.46 - 4.55 (1 H, m), 6.72 - 6.79 (2 H, m), 7.46 - 7.52 (1 H, m), 7.68 (1 H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$)

50

), 7.92 - 8.01 (2H, m), 8.07 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 - 8.28 (2H, m), 8.49 - 8.54 (1H, m), 8.65 - 8.70 (1H, m)

【0328】

実施例124

N - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - フルオロ - 1 - (フルオロメチル) エトキシ] フェニル } - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例11で得られた化合物および1, 3 - ジフルオロプロパン - 2 - オールを原料として用い、実施例123に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 4.57 - 4.78 (5H, m), 6.79 - 6.87 (2H, m), 7.47 - 7.53 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.12 - 8.20 (2H, m), 8.22 - 8.29 (2H, m), 8.51 - 8.55 (1H, m), 8.65 - 8.70 (1H, m)

10

【0329】

実施例125

N - [4 - (シクロペンチルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例11で得られた化合物(50.0mg)のDMF(1.0mL)溶液に、室温にて臭化シクロペンタン(40.0mg)、炭酸カリウム(55.7mg)を順次加え、60にて5時間撹拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を別後、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 1%)にて精製し、表題化合物(37.5mg, 63%)を淡赤色油状物質として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.58 - 1.69 (2H, m), 1.74 - 1.96 (6H, m), 4.68 - 4.77 (1H, m), 6.65 - 6.72 (2H, m), 7.47 - 7.52 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.92 - 7.99 (2H, m), 8.06 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.22 - 8.28 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz)

30

【0330】

実施例126

N - (2 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例11で得られた化合物および2 - ブロモプロパンを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.3 Hz), 4.45 - 4.57 (1H, m), 6.68 - 6.74 (2H, m), 7.47 - 7.52 (1H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.10 (1H, t, J = 9.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 - 8.29 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.66 - 8.70 (1H, m)

40

【0331】

実施例127

N - (2 - フルオロ - 4 - イソプロキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例11で得られた化合物および1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを原料として用い、実施例125に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.04 - 2

50

. 15 (1H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.68 - 6.75 (2H, m), 7.46 - 7.52 (1H, m), 7.68 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.92 - 8.01 (2H, m), 8.07 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.21 - 8.27 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.65 - 8.70 (1H, m)

【0332】

実施例 128

N - (4 - sec - ブトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 11 で得られた化合物および 2 - 塩化ブタンを原料として用い、実施例 125 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.98 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.58 - 1.81 (2H, m), 4.21 - 4.31 (1H, m), 6.67 - 6.75 (2H, m), 7.46 - 7.54 (1H, m), 7.69 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.09 (1H, t, J = 9.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 - 8.29 (2H, m), 8.49 - 8.53 (1H, m), 8.66 - 8.70 (1H, m)

【0333】

実施例 129

N - (6 - ブロモ - 5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 13 で得られた化合物および 2 - ヨードプロパンを原料として用い、実施例 125 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.41 (6H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 - 4.60 (1H, m), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 - 7.52 (1H, m), 7.71 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 - 8.33 (3H, m), 8.51 - 8.55 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz)

【0334】

実施例 130

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 14 で得られた化合物及び 3 - ヨードピリジンを原料として用い、参考例 8 (工程 1) および実施例 112 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 4.49 - 4.59 (1H, m), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 - 7.56 (3H, m), 7.65 - 7.73 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.09 - 8.17 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.82 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 9.17 (1H, d, J = 2.0 Hz)

【0335】

実施例 131

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(4 - メチルピリジン - 2 - イル) スルホニル] ベンズアミド

参考例 14 で得られた化合物及び 2 - ブロモ - 4 - メチルピリジンを原料として用い、参考例 8 (工程 1) および実施例 112 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.49 (3H, s), 4.48 - 4.59 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 - 7.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (

10

20

30

40

50

^1H , t, $J = 7.8\text{ Hz}$), $7.96 - 8.04$ (1 H, m), 8.05 (1 H, s), 8.20 (2 H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.49 (1 H, s), 8.51 (1 H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$)

【0336】

実施例 132

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 2 - イル)スルホニル]ベンズアミド

参考例 14 で得られた化合物及び 2 - ブロモ - 6 - メチルピリジンを原料として用い、参考例 8 (工程 1) および実施例 112 に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) : 1.34 (6 H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 2.57 (3 H, s), $4.48 - 4.59$ (1 H, m), $6.86 - 6.95$ (2 H, m), $7.30 - 7.36$ (1 H, m), 7.54 (2 H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.67 (1 H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.81 (1 H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), $8.17 - 8.24$ (2 H, m), 8.49 (1 H, s)

10

【0337】

実施例 133

N - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (フェニルスルホニル)ベンズアミド

3 - (フェニルスルホニル)安息香酸および 4 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

20

^1H - NMR (CDCl₃) : 3.83 (3 H, s), 6.93 (2 H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), $7.50 - 7.68$ (6 H, m), 7.78 (1 H, s), $7.94 - 8.01$ (2 H, m), $8.07 - 8.14$ (2 H, m), 8.38 (1 H, s)

【0338】

実施例 134

N - (2 - メトキシフェニル) - 3 - (フェニルスルホニル)ベンズアミド

3 - (フェニルスルホニル)安息香酸および 2 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) : 3.93 (3 H, s), 6.93 (1 H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), $7.00 - 7.03$ (1 H, m), 7.11 (1 H, dt, $J = 7.8, 1.4\text{ Hz}$), $7.51 - 7.55$ (2 H, m), 7.63 (1 H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.64 (1 H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (2 H, d, $J = 7.2\text{ Hz}$), $8.06 - 8.11$ (2 H, m), $8.43 - 8.52$ (3 H, m)

30

【0339】

実施例 135

N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 3 - (フェニルスルホニル)ベンズアミド

3 - (フェニルスルホニル)安息香酸および 3 - メトキシピリジン - 2 - アミンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) : 3.93 (3 H, s), 7.12 (1 H, dd, $J = 8.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.23 (1 H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{ Hz}$), $7.50 - 7.68$ (4 H, m), $7.94 - 8.00$ (2 H, m), $8.07 - 8.17$ (3 H, m), 8.41 (1 H, s), 8.44 (1 H, s)

40

【0340】

実施例 136

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 3 - (フェニルスルホニル)ベンズアミド

3 - (フェニルスルホニル)安息香酸および 4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

^1H - NMR (CDCl₃) : 1.25 (6 H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), $2.86 - 2.97$ (1 H, m), 7.22 (2 H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), $7.49 - 7.63$ (6 H, m), 7.95 (2 H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), $8.06 - 8.11$ (3 H, m),

50

8.40 (1H, s)

【0341】

実施例137

3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミド

参考例15で得られた化合物および4-イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.84 - 2.97 (1H, m), 7.15 - 7.23 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.62 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.94 - 7.98 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.09 - 8.10 (2H, m), 8.39 (1H, s)

10

【0342】

実施例138

N-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)-3-(ピリミジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例16で得られた化合物および5-イソプロポキシピリジン-2-アミンを原料として用い、実施例116(工程1)に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.50 - 4.60 (1H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9\text{ Hz}$), 7.50 (1H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 7.74 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J = 2.9\text{ Hz}$), 8.24 - 8.29 (2H, m), 8.30 - 8.35 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.61 - 8.64 (1H, m), 8.92 (2H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$)

20

【0343】

実施例139

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(ピリミジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例16で得られた化合物および4-イソプロポキシアニリンを原料として用い、実施例116(工程1)に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.46 - 4.59 (1H, m), 6.86 - 6.93 (2H, m), 7.47 - 7.56 (3H, m), 7.72 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 8.24 - 8.31 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.89 (2H, t, $J = 5.4\text{ Hz}$)

30

【0344】

実施例140

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(ピリミジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例16で得られた化合物および5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミンを原料として用い、実施例116(工程1)に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.71 - 0.80 (2H, m), 0.92 - 1.01 (2H, m), 1.85 - 1.96 (1H, m), 6.38 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 7.70 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.62 (1H, s), 8.91 (2H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 11.12 (1H, s).

40

【0345】

実施例141

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(ピラジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例17で得られた化合物および4-イソプロポキシアニリンを原料として用い、実

50

施例 116 (工程 1) に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 4.48 - 4.59 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.21 - 8.26 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.63 - 8.66 (1H, m), 8.80 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 9.43 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$)

【0346】

実施例 142

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルホニル) ベンズアミド

10

参考例 18 で得られた化合物および 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - チオールを原料として用い、参考例 8 (工程 1) および実施例 112 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.25 (6H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 4.51 - 4.62 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.12 - 8.18 (1H, m), 8.28 - 8.34 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.43 (1H, s)

【0347】

実施例 143

20

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イルスルホニル) ベンズアミド

参考例 14 で得られた化合物及び 4 - ヨード - 1H - ピラゾールを原料として用い、参考例 8 (工程 1) および実施例 112 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.25 (6H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 4.50 - 4.64 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.62 (2H, d, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.75 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.09 - 8.13 (1H, m), 8.19 (1H, dt, $J = 7.8, 1.3\text{ Hz}$), 8.43 (1H, t, $J = 1.6\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 10.36 (1H, s), 13.82 (1H, s)

30

【0348】

実施例 144

3 - (シクロヘキシルスルホニル) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

参考例 19 で得られた化合物および 4 - イソプロポキシアニリンを原料として用い、実施例 73 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 - 1.30 (3H, m), 1.34 (6H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 1.36 - 1.48 (2H, m), 1.63 - 1.72 (1H, m), 1.80 - 1.92 (2H, m), 1.98 - 2.12 (2H, m), 2.87 - 3.02 (1H, m), 4.47 - 4.61 (1H, m), 6.91 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, t, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s)

40

【0349】

実施例 145

3 - (シクロヘキシルスルホニル) - N - (2 - メトキシフェニル) ベンズアミド

参考例 19 で得られた化合物および 2 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例 73 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 - 1.32 (3H, m), 1.37 - 1.51 (2H, m), 1.63 - 1.73 (1H, m), 1.83 - 1.93 (2H, m), 2.03 - 2.13 (2H, m), 2.96 (1H, tt, $J = 12.2, 3.4\text{ Hz}$),

50

3.94 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.04 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.19 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.34 (1H, t, J = 1.5 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.54 (1H, s)

【0350】

実施例146

3-(シクロヘキシルスルホニル)-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド

3-ヨード-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミドおよびシクロヘキサントールを原料として用い、参考例8(工程1)および実施例112に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.05-1.29(3H, m), 1.33-1.49(2H, m), 1.64-1.72(1H, m), 1.81-1.91(2H, m), 1.99-2.11(2H, m), 2.90-3.00(1H, m), 3.83(3H, s), 6.93(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.57(2H, d, J = 9.0 Hz), 7.70(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.01(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.01-8.07(1H, m), 8.22(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.28(1H, s)

【0351】

実施例147

3-(シクロヘキシルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド

(工程1) 3-(シクロヘキシルスルホニル)-N-[3-(シクロヘキシルスルホニル)ベンゾイル]-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミドの合成

参考例19で得られた化合物(100mg)をクロロホルム(2.0mL)に溶解し、2-アミノ-3-メトキシピリジン(46mg)、トリエチルアミン(0.156mL)、25%2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリドジクロロメタン溶液(0.200mL)を順次加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC(0.1%TFAアセトニトリル:H₂O)=10%-95%、グラジェント)で精製し、目的化合物(44mg、19%)を白色結晶として得た。

(工程2) 3-(シクロヘキシルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド

工程1で得られた化合物(25mg)をメタノール(2.0mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.20mL)を加えた後、室温にて4時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、表題化合物(15mg、100%)を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.06-1.34(3H, m), 1.36-1.50(2H, m), 1.61-1.74(1H, m), 1.82-1.92(2H, m), 2.01-2.11(2H, m), 2.89-3.00(1H, m), 3.94(3H, s), 7.13(1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.24(1H, dd, J = 8.2, 1.3 Hz), 7.72(1H, t, J = 7.8 Hz), 8.05(1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.12(1H, d, J = 4.9 Hz), 8.25(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.32(1H, s), 8.48(1H, s)

【0352】

実施例148

3-(ブチルスルホニル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンズアミド

参考例20で得られた化合物およびブタン-1-チオールを原料として用い、参考例8(工程1)および実施例112に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 0.94(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1

10

20

30

40

50

. 5 2 (2 H , m) , 1 . 6 2 - 1 . 7 1 (2 H , m) , 2 . 9 8 (2 H , t , J = 7 . 4 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 7 . 0 8 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 4 . 9 H z) , 7 . 2 0 (1 H , d d , J = 8 . 0 , 1 . 5 H z) , 7 . 3 9 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 7 . 4 5 - 7 . 5 0 (1 H , m) , 7 . 6 6 (1 H , d t , J = 7 . 6 , 1 . 3 H z) , 7 . 8 5 (1 H , t , J = 1 . 7 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d d , J = 4 . 9 , 1 . 5 H z) , 8 . 4 5 (1 H , s)

【 0 3 5 3 】

実施例 1 4 9

2 - メトキシ - N - (4 - メトキシフェニル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

10

2 - メトキシ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 4 - メトキシアニリンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 7 - 1 . 4 6 (2 H , m) , 1 . 5 7 - 1 . 6 8 (4 H , m) , 2 . 9 6 - 3 . 0 6 (4 H , m) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 4 . 1 4 (3 H , s) , 6 . 9 1 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 7 (2 H , d , J = 8 . 9 H z) , 7 . 8 7 - 7 . 8 9 (1 H , m) , 8 . 6 2 - 8 . 6 3 (1 H , m) , 9 . 4 5 (1 H , s)

【 0 3 5 4 】

実施例 1 5 0

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メトキシ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

20

2 - メトキシ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 5 (6 H , d , J = 6 . 8 H z) , 1 . 3 9 - 1 . 4 6 (2 H , m) , 1 . 6 2 - 1 . 7 2 (4 H , m) , 2 . 8 9 - 2 . 9 8 (1 H , m) , 3 . 0 0 - 3 . 0 7 (4 H , m) , 4 . 1 3 (3 H , s) , 7 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 2 3 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 5 8 (2 H , d , J = 8 . 5 H z) , 7 . 8 8 (1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 4 H z) , 8 . 6 3 (1 H , d , J = 2 . 4 H z) , 9 . 4 9 (1 H , s)

【 0 3 5 5 】

実施例 1 5 1

2 - ヒドロキシ - N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

30

2 - ヒドロキシ - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸 (4 7 0 m g) にクロロベンゼン (2 . 0 m L) を加え攪拌しているところに、三塩化りん (0 . 0 7 2 m L) を加え、130 にて1時間攪拌した。4 - イソプロピルアニリン (2 4 9 m g) を加え、130 にて16時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 5 0 % 、グラジェント) で精製し、目的物 (5 1 5 m g 、 7 5 %) を無色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 5 (6 H , d , J = 6 . 1 H z) , 1 . 3 8 - 1 . 4 7 (2 H , m) , 1 . 5 3 - 1 . 6 5 (4 H , m) , 2 . 9 8 (4 H , t , J = 5 . 4 H z) , 4 . 5 0 - 4 . 6 1 (1 H , m) , 6 . 9 3 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 1 3 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 5 1 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 7 6 (1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 0 H z) , 8 . 1 1 (1 H , d , J = 2 . 2 H z) , 8 . 4 9 (1 H , s) , 1 2 . 9 1 (1 H , s)

【 0 3 5 6 】

実施例 1 5 2

2 - エトキシ - N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスル

50

ホニル)ベンズアミド

実施例 151 で得られた化合物 (30 mg) を DMF (0.50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (30 mg)、ヨードエタン (0.030 mL) を順次加え、室温にて 18 時間攪拌した。逆相 HPLC (0.1% TFA アセトニトリル : H₂O) = 10% - 95%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (25 mg、78%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.37 - 1.45 (2H, m), 1.60 - 1.73 (7H, m), 3.01 (4H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.48 - 4.60 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.76 (1H, s)

【0357】

実施例 153

2 - (シアノメトキシ) - N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

実施例 151 で得られた化合物およびプロモアセトニトリルを原料として用い、実施例 152 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.38 - 1.48 (2H, m), 1.60 - 1.71 (4H, m), 3.00 (4H, t, J = 5.5 Hz), 4.48 - 4.60 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.74 (1H, s)

【0358】

実施例 154

[2 - { [(4 - イソプロポキシフェニル) アミノ] カルボニル } - 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェノキシ] 酢酸

実施例 151 で得られた化合物 (100 mg) を DMF (2.0 mL) に溶解し、炭酸カリウム (50 mg)、tert - ブチルプロモアセテート (0.047 mL) を順次加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0% - 100%、グラジエント) で精製し、無色油状化合物 (125 mg) を得た。得られた化合物 (100 mg) にトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (100 mg、100%) を無色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆) : 1.25 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.30 - 1.39 (2H, m), 1.49 - 1.60 (4H, m), 2.88 (4H, t, J = 5.2 Hz), 4.51 - 4.64 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 - 8.20 (1H, m), 10.44 (1H, s)

【0359】

実施例 155

N - (4 - イソプロピルフェニル) - 4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) ベンズアミド

4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸および 4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.46 - 1.71 (6H, m), 2.86 - 2.95 (1H, m), 3.17 - 3.25 (4H, m), 3.95 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (2H,

10

20

30

40

50

d, J = 8.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz)

【0360】

実施例156

2-メトキシ-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド

2-メトキシ-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸および3-メトキシピリジン-2-アミンを原料として用い、実施例92に準じた方法により表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.37 - 1.46 (2H, m), 1.58 - 1.69 (4H, m), 2.98 - 3.03 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz)

【0361】

実施例157

N-(4-イソプロピルフェニル)-6-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミド

(工程1) 6-クロロ-N-(4-イソプロピルフェニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

6-クロロピリジン-2-カルボン酸および4-イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例92に準じた方法により目的化合物を得た。

(工程2) N-(4-イソプロピルフェニル)-6-(フェニルチオ)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程1で得られた化合物(500mg)のNMP(4.0mL)溶液に、ベンゼンチオール(221mg)および炭酸セシウム(889mg)を順次加え、200にて1時間攪拌した。放冷後、反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて3回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-80%、グラジエント)で精製し、目的物(639mg、100%)を白色固体として得た。

(工程3) N-(4-イソプロピルフェニル)-6-(フェニルスルホニル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

工程2で得られた化合物(100mg)のクロロホルム(3.0mL)溶液に、m-クロロ過安息香酸(99.0mg)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて3回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NHバイオタージカラム、酢酸エチル/ヘキサン=0%-100%、グラジエント)で精製し、表題化合物(47.0mg、86%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.87 - 2.98 (1H, m), 7.23 - 7.28 (2H, m), 7.55 - 7.59 (2H, m), 7.59 - 7.65 (2H, m), 7.67 - 7.73 (1H, m), 8.10 - 8.13 (2H, m), 8.17 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.35 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 9.40 (1H, s)

【0362】

実施例158

N-(4-イソプロピルフェニル)-5-(フェニルスルホニル)ニコチンアミド

(工程1) 5-ブロモ-N-(4-イソプロピルフェニル)ニコチンアミドの合成

10

20

30

40

50

5 - プロモニコチン酸および4 - イソプロピルアニリンを原料として用い、実施例92に準じた方法により目的化合物を得た。

(工程2) N - (4 - イソプロピルフェニル) - 5 - (フェニルチオ)ニコチンアミドの合成

工程1で得られた化合物およびベンゼンチオールを原料として用い、参考例8(工程1)に準じた方法により目的化合物を得た。

(工程3) N - (4 - イソプロピルフェニル) - 5 - (フェニルスルホニル)ニコチンアミドの合成

工程2で得られた化合物を原料として用い、実施例112に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.25 (6H, d, J = 6.5 Hz), 2.85 - 3.00 (1H, m), 7.20 - 7.30 (3H, m), 7.50 - 7.68 (3H, m), 7.97 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.22 (1H, s), 9.26 (1H, s)

【0363】

実施例159

4 - イソプロポキシ - N - [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)ベンジル]ベンズアミド

参考例22で得られた化合物(200mg)をDMF(2.0mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(200mg)を加え、室温にて22時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 50%、グラジエント)で精製し、無色油状化合物(205mg)を得た。得られた無色油状化合物(200mg)を、メタノール(4.0mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(60mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温にて23時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去することにより無色油状化合物(181mg)を得た。得られた無色油状化合物(181mg)および4 - イソプロポキシ安息香酸(128mg)を用い、実施例92に準じた方法により目的化合物(172mg、57%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.36 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.37 - 1.46 (2H, m), 1.55 - 1.68 (4H, m), 2.97 (4H, t, J = 5.4 Hz), 4.57 - 4.67 (1H, m), 4.71 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.52 (1H, br s), 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 - 7.53 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 - 7.71 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz)

【0364】

実施例160

N - (4 - イソプロポキシフェニル) - 2 - [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル)フェニル]アセトアミド

参考例23で得られた化合物(100mg)に30%硫酸水溶液(3.0mL)を加え、80にて4日間攪拌した。0にて、5M水酸化ナトリウム水溶液を用いpH = 10にした後、5M塩酸を用いpH = 3にし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去することにより無色油状化合物(101mg)を得た。得られた無色油状化合物(100mg)及び4 - イソプロポキシアニリン(53mg)を用い、実施例92に準じた方法により目的化合物(124mg、79%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.30 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 - 1.48 (2H, m), 1.59 - 1.69 (4H, m), 3.00 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.76 (2H, s), 4.43 - 4.54 (1H, m), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 - 7.21 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8

10

20

30

40

50

. 8 Hz), 7.50 - 7.57 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 7.8 Hz),
7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, s)

【0365】

実施例161

4-イソプロポキシ-N-{2-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]エチル}ベンズアミド

参考例23で得られた化合物(100mg)をメタノール(2.0mL)に溶解し、塩酸-メタノール溶液(0.50mL)及び10%パラジウム炭素(50mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温にて22時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去することにより黄色油状化合物(120mg)を得た。得られた黄色油状化合物(120mg)及び4-イソプロポキシ安息香酸(68mg)を用い、実施例92に準じた方法により表題化合物(111mg、68%)を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.34(6H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 - 1.44(2H, m), 1.55 - 1.69(4H, m), 2.94(4H, t, J = 5.6 Hz), 3.02(2H, t, J = 7.1 Hz), 3.68 - 3.78(2H, m), 4.54 - 4.67(1H, m), 6.10(1H, br s), 6.88(2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 - 7.50(2H, m), 7.58 - 7.69(4H, m)

【0366】

実施例162

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

(工程1) 3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアルデヒドの合成

参考例21で得られた化合物(1.00g)をアセトン(10mL)に溶解し、二酸化マンガン(500mg)を加え、55℃にて5日間攪拌した。放冷後、反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-50%、グラジエント)で精製し、目的化合物(572mg、58%)を無色固体として得た。

(工程2) エチル(2E)-3-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]アクリレートの合成

トリエチルホスホノアセテート(398mg)をTHF(3.0mL)に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム(62mg)を加え、0℃にて10分間攪拌した。工程1で得られた化合物(300mg)をTHF(3.0mL)に溶解したものを加え、室温にて90分間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-50%、グラジエント)で精製し、目的化合物(380mg、99%)を無色固体として得た。

(工程3) (2E)-3-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]アクリル酸の合成

工程2で得られた化合物(380mg)をメタノール(6.0mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(1.10mL)を加えた後、室温にて1日間攪拌した。0℃にて、2M塩酸を用いpH=3にし、水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、目的化合物(339mg、98%)を無色固体として得た。

(工程4) (2E)-N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]アクリルアミドの合成

工程3で得られた化合物(150mg)及び4-イソプロポキシアニリン(77mg)を実施例92に準じた方法により目的化合物(193mg、89%)を無色固体として得た。

(工程5) N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]プロパンアミドの合成

10

20

30

40

50

工程4で得られた化合物(64 mg)をメタノール(2.0 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(30 mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温にて21時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-100%、グラジエント)で精製し、表題化合物(55 mg、86%)を無色固体として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 1.31(6H, d, J=6.1 Hz), 1.32-1.40(2H, m), 1.53-1.62(4H, m), 2.66(2H, t, J=7.4 Hz), 2.93(4H, t, J=5.5 Hz), 3.13(2H, t, J=7.4 Hz), 4.42-4.55(1H, m), 6.82(2H, d, J=9.0 Hz), 7.17(1H, s), 7.34(2H, d, J=9.0 Hz), 7.41-7.51(2H, m), 7.59(1H, dt, J=7.4, 1.6 Hz), 7.62(1H, s)

【0367】

参考例1

3-{(4-イソプロポキシフェニル)アミノ}カルボニル}ベンゼンスルホニルクロリド

4-イソプロポキシアニリン(3.17 g)のトルエン(50 mL)溶液に、3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリド(5.00 g)を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応中の固体をろ別後、ろ液を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-100%、グラジエント)で精製した後、得られた化合物にジイソプロピルエーテルを加え懸濁させた後、固体をろ取り、表題化合物(2.27 g、35%)を淡青色固体として得た。

【0368】

参考例2

3-{(4-イソプロピルフェニル)アミノ}カルボニル}ベンゼンスルホニルクロリド

4-イソプロピルアニリン、3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリドを原料として用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

【0369】

参考例3

3-{(2-メトキシフェニル)アミノ}カルボニル}ベンゼンスルホニルクロリド
2-メトキシアニリン、3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリドを原料として用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

【0370】

参考例4

3-{(4-メトキシフェニル)アミノ}カルボニル}ベンゼンスルホニルクロリド
4-メトキシアニリン、3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリドを原料として用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

【0371】

参考例5

3,3'-{(3-メトキシピリジン-2-イル)イミノ}ジカルボニル}ジベンゼンスルホニルクロリド

3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリド(3.00 g)のトルエン(50 mL)溶液に、3-メトキシピリジン-2-アミン(780 mg)を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて2回、飽和食塩水にて1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0%-80%、グラジエント)で精製し、表題化合物(608 mg、18%)を白色固体として得た。

【0372】

参考例6

3,3'-{(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)イミノ}ジカルボニル}ジベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホニルクロリド

2 - アミノ - 5 - イソプロポキシピリジン及び3 - (クロロスルホニル)ベンゾイルクロリドを用い、参考例5に準じた方法により表題化合物を得た。

【0373】

参考例7

tert - ブチル5 - { [3 - (クロロスルホニル)ベンゾイル] アミノ } - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート

(工程1)

tert - ブチル5 - アミノ - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートの合成

参考例9(工程1)で得られた化合物(5.35g)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、5M水酸化ナトリウム水溶液(30mL)、ジ - tert - ブチルジカーボネート(8.68g)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0% - 50%、グラジェント)で精製し、目的化合物(6.28g、69%)を淡黄色固体として得た。

(工程2) tert - ブチル5 - { [3 - (クロロスルホニル)ベンゾイル] アミノ } - 3 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレートの合成

工程1で得られた化合物およびm - クロロスルホニルベンゾイルクロライドを用い、参考例1に準じた方法により表題化合物を得た。

【0374】

参考例8

3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)安息香酸

(工程1) 3 - (ピリジン - 2 - イルチオ)安息香酸の合成

2 - ヨードピリジン(7.31g)、3 - メルカプト安息香酸(5.0g)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(11.30mL)のジオキサン(150mL)溶液にXantphos(3.75g)及びPd₂(dba)₃(2.97g)を順次加え、窒素雰囲気下、100 にて一終夜攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて3回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/クロロホルム=0% - 20%、グラジェント)で精製し、目的物(4.95g、66%)を褐色固体として得た。

(工程2) 3 - (ピリジン - 2 - イルチオ)安息香酸メチルエステルの合成

工程1で得られた化合物(4.95g)のメタノール(100mL)溶液に塩化チオニル(2.34mL)を滴下し、60 にて3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加えた。水にて2回洗浄後、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0% - 80%、グラジェント)で精製し、目的物(3.64g、69%)を無色油状物質として得た。

(工程3) 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)安息香酸メチルエステルの合成

工程2で得られた化合物(3.64g)のアセトン(50mL) - 蒸留水(50mL)の混合溶液に、酢酸(4.25mL)と過マンガン酸カリウム(7.04g)を加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、1時間攪拌した後、反応溶液をあらかじめ減圧濃縮した。残渣にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて3度抽出した。有機層を集め、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。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/ヘキサン=0% - 100%、グラジェント)にて精製し、目的物(3.44g、84%)を白色固体として得た。

(工程4) 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)安息香酸の合成

工程3で得られた化合物(3.44 g)のメタノール(50 mL)溶液に、5 M水酸化ナトリウム水溶液(12.4 mL)を加えた後、室温にて一終夜攪拌した。反応液を5 M塩酸にて中和した後、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、攪拌させた後、固体をろ別後、溶媒を減圧留去し表題化合物(2.83 g、87%)を白色固体として得た。

【0375】

参考例9

5 - イソプロポキシ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン

(工程1) 5 - イソプロポキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの合成

3 - アミノ - 5 - ヒドロキシピラゾールアミン(25 g)の2 - プロパノール(250 mL)溶液に、メタンスルホン酸(25 mL)を加え、120 にて2日間攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去し、目的物(5.35 g、15%)を淡褐色固体として得た。

(工程2) 5 - イソプロポキシ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } - 1 H - ピラゾール - 3 - アミンの合成

工程1で得られた化合物(4.84 g)のDMF(100 mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(1.44 g)を加え、氷冷下、2時間攪拌した。反応液を-18 に冷却後、塩化2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル(6.38 mL)を滴下した。-18 にて2時間攪拌した後、室温まで昇温させ、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン=0% - 40%グラジエント、その後、メタノール/クロロホルム=0% - 20%、グラジエント)で精製し、表題化合物(2.28 g、25%)を淡黄色油状物質として得た。

【0376】

参考例10

2 - フルオロ - 4 - (メトキシメトキシ)アニリン

2 - フルオロ - 4 - (メトキシメトキシ) - 1 - ニトロベンゼン(3.86 g)のエタノール(100 mL)溶液に、触媒として10%パラジウム - 炭素(390 mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて一終夜攪拌した。触媒をろ過後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=0% - 20%、グラジエント)にて精製し、表題化合物(2.40 g、73%)を茶色油状物質として得た。

【0377】

参考例11

N - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)ベンズアミド

(工程1) N - [2 - フルオロ - 4 - (メトキシメトキシ)フェニル] - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)ベンズアミドの合成

参考例8で得られた化合物および参考例10で得られた化合物を原料として用い、実施例116(工程1)に準じた方法により目的物を得た。

(工程2) N - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (ピリジン - 2 - イルスルホニル)ベンズアミドの合成

工程1で得られた化合物(1.58 g)のTHF(40 mL)溶液に、5 M塩酸を加えた後、60 にて5時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/クロロホルム=0% - 20%、グラジエント)で精製し、表題化合物(800 mg、57%)を白色

10

20

30

40

50

固体として得た。

【0378】

参考例12

6-プロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-アミン

(工程1) 2-プロモ-3-(メトキシメトキシ)-6-ニトロピリジンの合成

2-プロモ-6-ニトロピリジン-3-オール(1.0g)のアセトン(30mL)溶液に、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル(1.04mL)および炭酸カリウム(3.16g)を順次加え、室温にて一終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン = 0% - 50%、グラジエント)にて精製し、目的物(1.16g, 97%)を褐色固体として得た。

10

(工程2) 6-プロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-アミンの合成

工程1で得られた化合物(482mg)のエタノール(20mL)溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液(2.0mL)および鉄粉(4.0g)を加え、加熱還流下12時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム = 0% - 20%、グラジエント)にて精製し、表題化合物(294mg, 69%)を褐色固体として得た。

【0379】

20

参考例13

N-(6-プロモ-5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

参考例8で得られた化合物および参考例12で得られた6-プロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-アミンを原料として用い、実施例116(工程1)に準じた方法により表題化合物を得た。

【0380】

参考例14

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-メルカプトベンズアミド

4-イソプロポキシアニリン、3-メルカプト安息香酸を原料として用い、実施例92に準じた方法により表題化合物を得た。

30

【0381】

参考例15

3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル] 安息香酸

(工程1) 3-[(4-フルオロフェニル)チオ] 安息香酸の合成

4-フルオロベンゼンチオール(3.10g)、3-ヨード安息香酸(5.00g)のN-メチルピロリジノン(100mL)溶液に、酸化銅(II)(4.01g)および炭酸セシウム(19.7g)を順次加え、160にて一終夜攪拌した。放冷後、反応溶液内の固体をろ別した。ろ液に1M塩酸を加えた後、酢酸エチルにて3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒に懸濁させた後、固体をろ取り目的物(4.08g, 82%)を白色固体として得た。

40

(工程2) 3-[(4-フルオロフェニル)スルホニル] 安息香酸の合成

工程1で得られた化合物(1.00g)のアセトニトリル(46mL)溶液に、硫酸マンガン五水和物(20.0mg)を加えた後、30%過酸化水素水(34mL)-0.2M炭酸水素ナトリウム水溶液の混合溶液を滴下し、室温にて一終夜攪拌した。反応液に0.1M塩酸を加えた後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を集め、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンの混合溶媒に懸濁させた後、固体をろ取り表題化合物(921mg, 82%)を白色固体として得た。

【0382】

50

参考例 16

3 - (ピリミジン - 2 - イルスルホニル) 安息香酸

2 - プロモピリミジン、3 - メルカプト安息香酸を原料として用い、参考例 8 に準じた方法により表題化合物を得た。

【0383】

参考例 17

3 - (ピラジン - 2 - イルスルホニル) 安息香酸

2 - ヨードピラジン、3 - メルカプト安息香酸を原料として用い、参考例 8 に準じた方法により表題化合物を得た。

【0384】

参考例 18

3 - ヨード - N - (4 - イソプロポキシフェニル) ベンズアミド

3 - ヨード安息香酸及び 4 - イソプロポキシアニリンを原料として用い、実施例 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

【0385】

参考例 19

3 - (シクロヘキシルスルホニル) 安息香酸

(工程 1) 3 - (シクロヘキシルチオ) 安息香酸エチルエステルの合成

3 - ヨード安息香酸エチルエステル (5.00 g)、をジオキサン (100 mL) に溶解し、シクロヘキサチオール (2.32 mL)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6.29 mL)、Xantphos (2.09 g) および Pd₂(dba)₃ (1.66 g) を順次加え、窒素雰囲気下、100 °C にて 7 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 25%、グラジエント) で精製し、目的化合物 (5.11 g) をオレンジ色油状物として得た。

(工程 2) 3 - (シクロヘキシルスルホニル) 安息香酸エチルエステルの合成

工程 1 で得られた化合物 (5.11 g) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、0 °C にて m - クロロ過安息香酸 (15.0 g) を加え、0 °C にて 2 時間攪拌した。反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、10% 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を 10% 炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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/ヘキサン = 0% - 50%、グラジエント) で精製し、目的物 (5.30 g、99%) を淡黄色油状物として得た。

(工程 3) 3 - (シクロヘキシルスルホニル) 安息香酸の合成

工程 2 で得られた化合物 (5.30 g) をメタノール (80 mL) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (17.9 mL) を加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。2 M 塩酸を加えおよそ pH = 2 にした後、メタノールを減圧下留去した。残渣を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣にジエチルエーテルを加え懸濁させた後、固体をろ取する事により、表題化合物 (3.78 g、79%) を無色固体として得た。

【0386】

参考例 20

3 - ヨード - N - (3 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンズアミド

2 - アミノ - 3 - メトキシピリジン (1.50 g) を THF (20 mL) に溶解し、0 °C にて トリエチルアミン (3.37 mL)、3 - ヨードベンゾイルクロライド (3.23 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (3.37 mL)、3 - ヨードベンゾイルクロライド (3.23 g) を再び加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル (約 50 mL) を加

10

20

30

40

50

え懸濁させた後、固体をろ取り、無色固体 (5 . 9 6 g) を得た。得られた個体 (2 . 0 0 g) にメタノール (5 0 m L)、2 M炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 . 4 2 m L) を加え、室温にて18時間攪拌した。メタノールを減圧下留去した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 1 0 0 %、グラジエント) で精製し、表題化合物 (1 . 1 5 g、8 0 %) をオレンジ色油状物として得た。

【 0 3 8 7 】

参考例 2 1

[3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] メタノール

10

3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) 安息香酸 (7 . 0 0 g) を T H F (7 0 m L) に溶解し、0 にて N , N ' - カルボジイミダゾール (6 . 3 2 g) を加えた後、0 にて4時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (1 . 9 7 g) を水 (1 0 m L) に溶解させたものを滴下し、その後0 にて1時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 1 0 0 %、グラジエント) で精製し、表題化合物 (7 . 0 1 g、1 0 0 %) を無色油状物として得た。

【 0 3 8 8 】

参考例 2 2

20

1 - { [3 - (クロロメチル) フェニル] スルホニル } ピペリジン

D M F (5 . 0 m L) にオキシ塩化りん (1 . 0 0 m L) を加え、8 0 にて30分間攪拌した。参考例 2 1 で得られた [3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] メタノール (2 . 0 0 g) を D M F (5 . 0 m L) に溶解したものを加え、8 0 にて30分間攪拌した。0 にて飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 5 0 %、グラジエント) で精製し、表題化合物 (1 . 2 6 g、5 9 %) を無色固体として得た。

【 0 3 8 9 】

30

参考例 2 3

[3 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アセトニトリル

参考例 2 2 で得られた化合物 (5 0 0 m g) を D M F (5 . 0 m L) に溶解し、テトラエチルアンモニウムシアニド (5 0 0 m g) を加え、室温にて18時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、溶媒を減圧留去した。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 / ヘキサン = 0 % - 5 0 %、グラジエント) で精製し、表題化合物 (3 4 2 m g、7 1 %) を無色固体として得た。

【 0 3 9 0 】

本発明に係る化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において証明される。

40

【 0 3 9 1 】

薬理試験例 1 (L C E 酵素活性阻害試験)

被検化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) に 1 0 m M となるように溶解し、更に D M S O で希釈し、評価濃度の 1 0 0 0 倍濃縮溶液を作製した。L C E 酵素活性阻害試験は Moon (J . B i o l . C h e m . , 2 7 6 巻 , 4 5 3 5 8 - 4 5 3 6 6 頁 (2 0 0 1 年)) からの方法を改良して行った。すなわち、希釈した被検化合物を 9 6 ウェルアッセイプレート (C o r n i n g、9 6 ウェルアッセイブロック) へ 1 ウェルあたり 1 . 0 μ L 添加した後、5 0 μ L のリン酸緩衝溶液 (1 0 0 m M リン酸カリウム緩衝溶液 (p H 6 . 5))、2 5 μ L の基質溶液 (1 0 0 m M リン酸カリウム緩衝溶液 (p H 6 . 5))

50

、4.0 μM rotenone、80 μM 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン、160 μM パルミトイルCoA、80 μM マロニルCoA、3.5 μM [^{14}C]-マロニルCoA (1.92 GBq/mmol、Amersham製) を各ウェルに加え、更に25 μL の酵素溶液 (100 mM リン酸カリウム緩衝溶液 (pH 6.5)、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ヒトLCE) を添加してプレート上部をシールで密閉し、37 で90分間穏やかに振盪攪拌しながらインキュベーションした。その後、各ウェルに100 μL の5 M 塩酸を添加して室温で5分間アッセイプレートを攪拌して酵素反応を停止させるとともにアシルCoAを加水分解した。その後、各ウェルの酵素反応溶液をあらかじめ水を通液させておいた96ウェルGF/Cフィルタープレート (PerkinElmer ユニフィルター96GF/C) の各ウェルに吸着させ、各ウェルを水で洗浄し非吸着のマロニルCoAを除去した後、50 で60分間GF/Cフィルタープレートを乾燥させた。その後、各ウェルに30 μL のシンチレーター (PerkinElmer マイクロシンチ0) を加えてプレート上部をシールし、固定された [^{14}C] の放射活性をマイクロプレートシンチレーションカウンター (PerkinElmer トップカウント) で測定し酵素活性とした。被検化合物によるヒトLCEの酵素阻害活性は被検化合物を含まないDMSO添加のウェルにおける放射活性をコントロールとして算出した。本発明化合物の活性を本アッセイを用いて調べたところ、それらの化合物はヒトLCEの活性を阻害した。結果を表1に示す。

【0392】

【表 1】

実施例番号	活性値IC50(μ M)	実施例番号	活性値IC50(μ M)	実施例番号	活性値IC50(μ M)
1	2.2	35	5.2	68	0.013
2	0.036	36	0.081	69	0.0023
3	7.4	37	0.066	70	0.0068
4	5.1	38	1.0	71	14
5	0.030	39	5.2	72	1.2
6	1.1	40	8.0	73	5.5
7	0.051	41	5.1	74	4.9
8	9.6	42	0.50	75	6.9
9	0.15	43	0.53	76	2.6
10	0.76	44	15	77	0.034
11	1.0	45	10	78	7.9
12	6.8	46	0.79	79	2.2
13	5.2	47	1.4	80	0.044
14	1.2	48	0.21	81	1.9
15	0.12	49	0.067	82	7.3
16	0.11	50	0.053	83	5.0
17	0.34	51	0.33	84	2.6
18	0.51	52	0.93	85	6.0
19	1.5	53	7.6	86	3.0
20	0.53	54	1.6	87	0.21
21	0.20	55	0.31	88	2.2
22	5.1	56	3.2	89	1.5
23	0.13	57	0.83	90	9.6
24	0.67	58	0.16	91	0.031
25	0.28	59	0.11	92	9.1
26	3.5	59'	3.0	93	1.3
27	0.19	60	1.1	94	5.1
28	0.17	61	0.054	95	4.3
29	0.18	62	0.093	96	0.32
30	0.10	63	0.018	97	2.5
31	2.8	64	0.0050	98	0.26
32	0.10	65	0.0059	99	0.036
33	2.6	66	0.028	100	0.039
34	0.053	67	0.010	101	0.91

10

20

30

40

【表 2】

実施例番号	活性値IC50(μ M)	実施例番号	活性値IC50(μ M)	実施例番号	活性値IC50(μ M)
102	3.4	123	2.7	143	4.5
103	1.9	124	0.35	144	0.074
104	0.16	125	0.24	145	0.21
105	0.084	126	0.15	146	1.1
106	1.8	127	1.0	147	0.19
107	0.52	128	0.19	148	1.1
108	0.10	129	4.5	149	1.0
109	3.2	130	1.5	150	0.031
110	0.21	131	1.6	151	3.6
111	0.25	132	0.68	152	0.18
112	9.5	133	3.7	153	0.42
113	0.40	134	0.42	154	0.30
114	2.8	135	0.51	155	5.7
115	0.31	136	0.16	156	0.15
116	0.012	137	0.69	157	1.4
117	0.28	138	0.24	158	3.4
118	0.024	139	0.13	159	0.23
119	0.0060	140	0.38	160	0.13
120	0.39	141	1.5	161	4.8
121	0.18	142	5.1	162	1.5
122	0.26				

10

20

30

【産業上の利用可能性】

【0394】

本発明に係る化合物は、優れたLCE阻害作用を有し、LCEが関与する各種疾患、例えば循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患、新生物、感染症等の予防剤若しくは治療剤、又は除草剤として有用である。

フロントページの続き

- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
- (72)発明者 實岡 誠
東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内
- (72)発明者 長瀬 剛
東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内
- (72)発明者 佐藤 長明
東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内
- (72)発明者 塚原 大介
東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内

審査官 池上 京子

- (56)参考文献 国際公開第2008/022171(WO, A1)
国際公開第03/103655(WO, A1)
国際公開第2007/067836(WO, A1)
特開2002-201172(JP, A)
特表2004-523475(JP, A)
特表2000-500145(JP, A)
特開平07-247269(JP, A)
国際公開第2004/018414(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C
C07D
A61K 31/00 - 31/80
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)