

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年10月29日(29.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/131065 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/48 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)	A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)	A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)	A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)	A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 33/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	C07C 311/16 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)	C07C 317/44 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	C07D 211/96 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)	C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)	C07D 215/38 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)	C07D 217/02 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)	C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	C07D 235/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 239/38 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)	C07D 241/18 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 249/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 265/30 (2006.01)

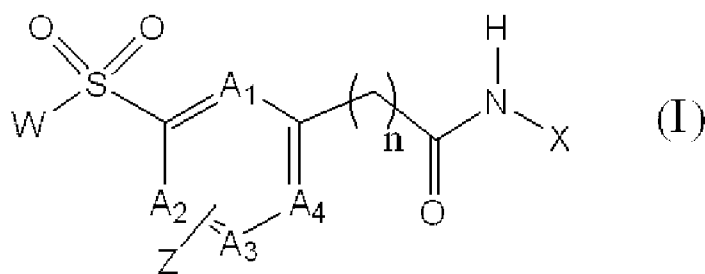
A61P 1/16 (2006.01)	C07D 295/20 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 453/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 487/08 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)	C07D 498/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/057725
- (22) 国際出願日: 2009年4月17日(17.04.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2008-113340 2008年4月24日(24.04.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: LONG-CHAIN FATTY ACID ELONGATION ENZYME INHIBITOR COMPRISING ARYLSULFONYL DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(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) Abstract: Disclosed is a compound useful as a prophylactic agent or a therapeutic agent for cardiovascular diseases, nervous system diseases, metabolic diseases, genital diseases, gastrointestinal diseases, neoplasm, infectious diseases and others or an herbicide. Specifically disclosed is a long-chain fatty acid elongation enzyme inhibitor comprising a compound represented by formula (I) [wherein W represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl or the like; X represents an aryl, a heteroaryl or the like; n represents a number of 0 or 1; Z represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl or the like; and A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub> independently represent CH or N] or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 【課題】 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な化合物を提供する。【解決手段】 式(I)【化1】 [式中、Wは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル等を表し、Xは、アリール、ヘテロアリール等を表し、nは、0又は1を表し、Zは、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル等を表し、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>及びA<sub>4</sub>は、各々独立して、CH又はNを表す] 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阻害剤。



WO 2009/131065 A1



- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 實岡 誠 (JITSUOKA, Makoto) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内 Tokyo (JP). 長瀬 剛 (NAGASE, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 長明 (SATO, Nagaaki) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内 Tokyo (JP). 塚原 大介 (TSUKAHARA, Daisuke) [JP/JP]; 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア 萬有製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒1028667 東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

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

### 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組み合わせることで、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

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ンターゼ(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)の発現量が増加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); 非特許文献2)。

[0005] LCE阻害作用を有するアリールスルホニル誘導体は、従来全く知られていない。又、本発明のアリー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

[0006] 本発明の目的は、LCE阻害作用を有する化合物を提供することにある。

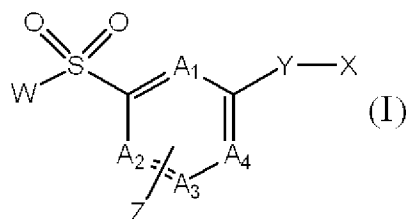
### 課題を解決するための手段

[0007] 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ール、ヘテロアリー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LCE阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

[0008] すなわち、本発明は、

(1) 式 (I)

[0009] [化1]



[式中、

Wは、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>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<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)を表し、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>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すか、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ（該アミノは、C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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く、

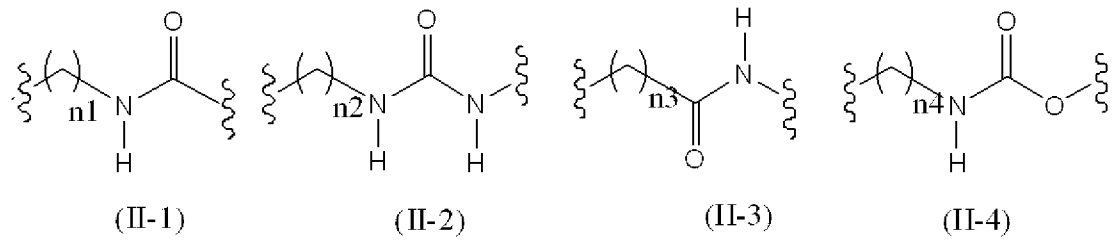
Xは、アリール、ヘテロアリール、アラルキル又はヘテロアラルキル

を表し、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で置換されていてもよく、

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

[0010]

[化2]



(式中、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 及び $n4$ 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(1)で表される阻害剤を含有する医薬組成物、

(3) 式(1)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、ブロモメチル、ヨードメチル等が挙げられる。
- [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、 $-OR^{51}$ 、 $-R^{51}$ 、 $-COR^{51}$ 、 $-CO_2R^{51}$ 、 $-NR^{61}R^{71}$ 、 $-SR^{51}$ 、 $-SOR^{51}$ 、 $-SO_2R^{51}$ 、 $-CONR^{61}R^{71}$ 、 $-NR^{51}COR^{61}$ 、 $-NR^{51}CO_2R^{61}$ 、 $-OCONR^{61}R^{71}$ 、 $-NR^{51}SO_2R^{61}$ 、 $-SO_2NR^{61}R^{71}$ 及び $-NR^{51}CONR^{61}R^{71}$ 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 $R^{51}$ 、 $R^{61}$ 及び $R^{71}$ 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 $R^{61}$ 及び $R^{71}$ と一緒にあって、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。
- [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、

プトキシ、sec-プトキシ、イソプトキシ、tert-プトキシ、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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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、ブromoメトキシ、ヨードメトキシ等が挙げられる。

[0021] 「C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに前記C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ」とは、アミノ基(-NH<sub>2</sub>)の水素原子の1つが前記C<sub>1-6</sub>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。

[0023] 「C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル」とは、カルボニルに前記C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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。

[0025] 「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル」とは、スルホニルに前記C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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。

[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] 「アリアル」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。

[0029] 「ヘテロアリアル」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アル又は該単環式ヘテロアリアルと前記アリアルが縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリアルが互いに縮合した縮合環式ヘテロアリアルを意味し、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「アリアル」又は「ヘテロアリアル」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 $C_{1-6}$

<sub>6</sub>アルキルカルバモイル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、ジハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルカルバモイル、ジC<sub>3-8</sub>シクロアルキルカルバモイル、チオール、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルアミノ、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシカルボニルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ、ハロC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルアミノ及びC<sub>3-8</sub>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] 「アリアルカルボニル」とは、カルボニルに前記アリアルが結合した基である。
- [0032] 「ヘテロアリアルカルボニル」とは、カルボニルに前記ヘテロアリアルが結合した基である。
- [0033] 「アリアルカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリアルカルボニルと置換した基である。
- [0034] 「ヘテロアリアルカルボニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記ヘテロアリアルカルボニルと置換した基である。
- [0035] 「アリアルオキシ」とは、酸素原子に前記アリアルが結合した基である。
- [0036] 「ヘテロアリアルオキシ」とは、酸素原子に前記ヘテロアリアルが結合した基である。
- [0037] 「アリアルオキシカルボニル」とは、カルボニルに前記アリアルオキシが結合した基である。
- [0038] 「ヘテロアリアルオキシカルボニル」とは、カルボニルに前記ヘテロアリアルオキシが結合した基である。

- [0039] 「アリア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つが前記アリアルオキシカルボニルと置換した基である。
- [0040] 「ヘテロアリア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アルオキシカルボニルと置換した基である。
- [0041] 「アリアルスルフィニル」とは、スルフィニルに前記アリアルが結合した基である。
- [0042] 「ヘテロアリアルスルフィニル」とは、スルフィニルに前記ヘテロアリアルが結合した基である。
- [0043] 「アリアルスルホニル」とは、スルホニルに前記アリアルが結合した基である。
- [0044] 「ヘテロアリアルスルホニル」とは、スルホニルに前記ヘテロアリアルが結合した基である。
- [0045] 「アリアルスルホニルアミノ」とは、アミノ基の水素原子の1つが前記アリアルスルホニルと置換した基である。
- [0046] 「ヘテロアリア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アルスルホニルと置換した基である。
- [0047] 「アラルキル」とは、前記アリアルと前記C<sub>1-6</sub>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。
- [0048] 「ヘテロアラルキル」とは、前記ヘテロアリアルと前記C<sub>1-6</sub>アルキルが結合した基を意味する。
- [0049] 「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。
- [0050] 「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。
- [0051] 「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C<sub>1-6</sub>アルキル、

アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1-6</sub>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よく、環炭素原子がC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロアリール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ又はオキソ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、ジオキサ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。

[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。

[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。

[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。

[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] Wは、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>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<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)を表す。

[0062] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>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<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>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、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、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置換されていてもよい）、 $C_{1-6}$ アルコキ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] 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] 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. 1<sup>3, 8</sup>] 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、シクロピルアミノ等の-N (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) ; C<sub>1-6</sub>アルキル ; C<sub>3-8</sub>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であるか ; 又は、-N (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) であって、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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<sub>3-8</sub>シクロアルキル ; アリール ; ヘテロアリール ; R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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-アザビシクロ [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<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ (該アミノは、C<sub>1-6</sub>アル

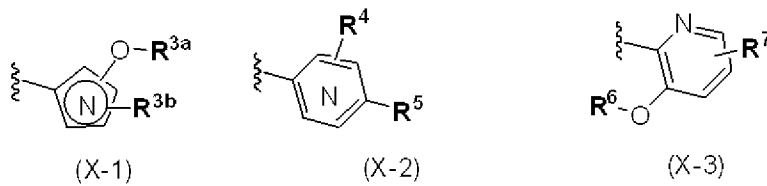
キル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されていてもよい)、カルバモイル(該カルバモイルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されていてもよい)、スルファニル(該スルファニルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1置換されていてもよい)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、スルファモイル(該スルファモイルは、C<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい)、C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、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<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい)、C<sub>1-6</sub>アルコキ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<sub>1-6</sub>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]



[式中、

$R^{3a}$ 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、アラルキル又はヘテロアラルキルを表し、

$R^{3b}$ 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アルは、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アルであって、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、ナフチル等のアリアル；ヘテロアリアルが例示される。

[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、ナフチル等のアリアル等のヘテロアリアル；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アルオキシ；又はヘテロアリア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。

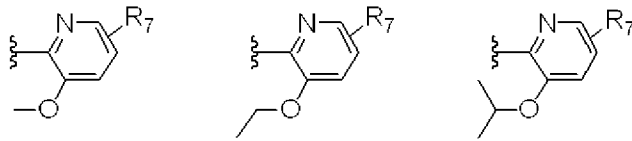
[0075]  $R^6$ として好ましくは、水素原子、メチル、エチル、イソプロピル等が例示される。

[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



[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。

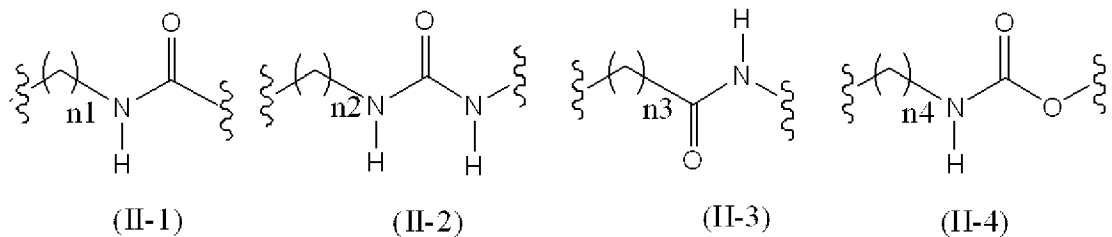
[0082] [化8]



[式中、R<sup>7</sup>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) を表す。

[0084] [化9]



(式中、n<sub>1</sub>、n<sub>2</sub>、n<sub>3</sub>及びn<sub>4</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>3-8</sub>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<sub>1-6</sub>アルキル、ハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロC<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ (該アミノは、C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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、アリーール若しくはヘテロアリーールで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、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、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置換されていてもよい)、 $C_{1-6}$ アルコキ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、 $A_4$ である。

[0092]  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ は、各々独立して、CH又はNを表し、但し、少な



くとも3つはCHを表す。

[0093] 具体的な $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ としては、

$A_1$ 、 $A_2$ 及び $A_3$ 及び $A_4$ がCHであり、 $A_4$ がN、

$A_1$ 、 $A_2$ 及び $A_4$ 及び $A_3$ がCHであり、 $A_3$ がN、

$A_1$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ 及び $A_2$ がCHであり、 $A_2$ がN、

$A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ 及び $A_1$ がCHであり、 $A_1$ がN、

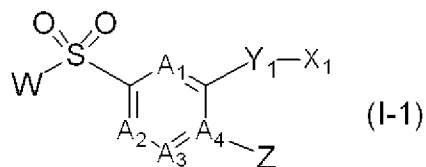
$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ のいずれもCH、

が例示され、好ましくは、

$A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ 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、

$Y_1$ は、式(I I-2)又は式(I I-3)を表し、

$X_1$ は、式(X-1)、式(X-2)又は式(X-3)を表し、

W、Z、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 及び $A_4$ 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] 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。

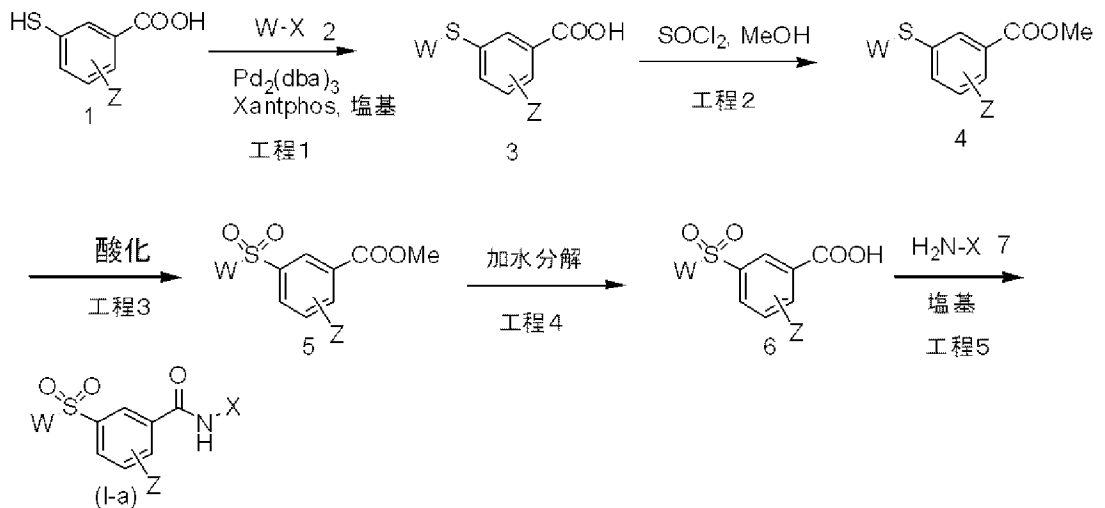
[0097] 式(1)で表される化合物の製造方法

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] [化11]



[式中、各記号は前記に同じである]

[0100] 工程 1

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、「Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>」という）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」という）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] 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、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>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 °C が例示され、通常 1 ~ 24 時間で反応が完結する。

[0105] 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 °C が例示され、好ましくは 0 ~ 100 °C 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。

[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で行えばよい。

[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。

[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。

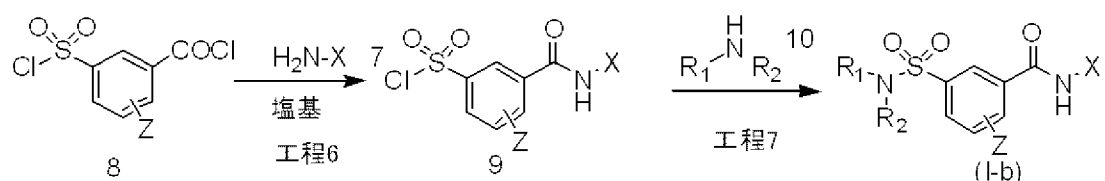
[0129] 上記の方法で得られた式(I-a)で表される化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる(以下の方法において同じである)。

[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。

#### [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。

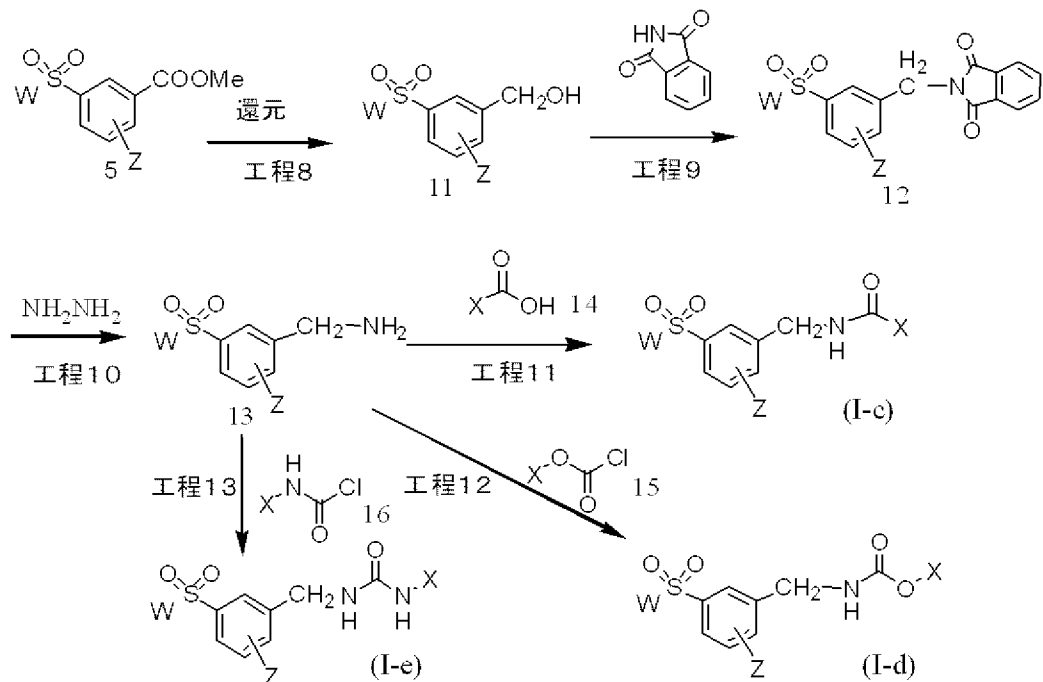
- [0134] 塩基としてはN, N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が例示され、好ましくはN, N-ジイソプロピルエチルアミンが推奨される。又、塩基の使用量としては、1モルの化合物 8 に対して1~10モル、好ましくは1~3モルが推奨される。
- [0135] 化合物 7 の使用量としては、1モルの化合物 8 に対して1~5モルが例示され、好ましくは1~2モルが推奨される。
- [0136] 有機溶媒としては、塩化メチレン、四塩化炭素、THF、ジオキサン、DMF又はDMSO等が例示される。
- [0137] 反応温度としては、0~80°Cが例示され、好ましくは0~20°Cが推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。
- [0138] 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。
- [0139] 工程 7
- 化合物 9 と化合物 10 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。
- [0140] 化合物 10 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。
- [0141] 有機溶媒としては、塩化メチレン、四塩化炭素、THF、ジオキサン、DMF又はDMSO等が例示される。
- [0142] 反応温度としては、0~80°Cが例示され、好ましくは0~20°Cが推奨され、通常、1~24時間で反応が完結する。
- [0143] 化合物 10 としては、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、4-アザトリシクロ [4. 3. 1. 1<sup>3, 8</sup>] 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。

[0144] 製造方法 3

[0145] [化13]



[式中、各記号は前記に同じである。]

[0146] 工程 8

化合物 5 を還元剤を用いて還元を行い、化合物 11 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。

[0147] 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 THF 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 11 が得られる。

[0148] 工程 9

化合物 11 とフタルイミドとを、光延反応により縮合し化合物 12 を得る。

[0149] 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ルールホス

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。

[0150] 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、トリアリー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。

[0151] 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1～10モルが例示され、好ましくは1～1.5モルが推奨される。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 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。

[0159] 工程11

化合物13と化合物14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。

[0160] 工程12

化合物13と化合物15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。

[0161] 工程13

化合物13と化合物16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。

[0162] 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。

[0163] 「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C<sub>1-6</sub>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ラルカノイル；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C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル；例えばベンジロキシカルボニル、*p*-ニトロベンジロキシカルボニル等のアラルキロキシカルボニル；例えばトリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等のC<sub>1-6</sub>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。

- [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C<sub>1-6</sub>アルキル；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル等のC<sub>1-6</sub>ハロアルキル；例えば2-プロペニル等のC<sub>1-6</sub>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、トリチル等のアラルキル等が挙げられ、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。
- [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。

- [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。
- [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。
- [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、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。

[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、摂食量の低減方法を提供することである。

[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。

[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。

[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1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] 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。
- [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、 $\alpha$ -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、 $\beta$ 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、腭リパーゼ阻害剤、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、PYY<sub>3-36}</sub>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。

[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、 $\alpha$ -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、 $\beta$ 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、腭リパーゼ阻害剤、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、PYY<sub>3-36}</sub>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う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。

[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、 $\alpha$ -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、 $\beta$ 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、腭リパーゼ阻害剤、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、PYY<sub>3-36}</sub>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う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、シヨ糖脂肪酸エステル、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、液体製剤にあっては、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って、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係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] 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あたり単回若しくは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。この薬用量の処方是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樞神経系疾患、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、 $\alpha$ ブロッカー、アルドースリダクターゼ阻害剤、 $\alpha$ 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、 $\beta$ ブロッカー、ビグアニド剤、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、DPIV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、 $\alpha$ 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阻害剤等のキナーゼ阻害剤、レプチン、リパーゼ阻害剤、5-LO阻害剤、LXRリガンド、メラノルチンアゴニスト、MCH拮抗剤、MTTP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、PPARリガンド、PTP-1B阻害剤、SCD-1阻害剤、セロトニン輸送体阻害剤、SGLT阻害剤、SURリガンド、甲状腺ホルモンアゴニスト、UCP活性化剤、VPAC受容体アゴニスト等を挙げることができる。

## 発明の効果

[0202] 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、感染症等の治療剤、又は除草剤として有用である。

### 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Silica gel<sub>60</sub>F<sub>254</sub> (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel™C-300又はC-200 (和光純薬)、FLASH+カートリッジ (Biotage) 又はChromatorex (FUJISILYSIA CHEMICAL) を用いた。MSスペクトルは、ZQ2000 (Waters) を用いて測定した。NMR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、JNM-AL400 (日本電子 (JEOL))、Mercury400 (400MHz; Varian)、又はInova400 (400MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。

NMR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 : ダブルレット
- dd : ダブル ダブルレット
- t : トリプレット
- dt : ダブル トリプレット
- q : クアルテット
- m : マルチプレット
- br : ブロード
- J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

[0205] 実施例 1

N-(4-イソプロポキシフェニル)-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 1 で得られた化合物 (80.0 mg) の THF (3.0 mL) 溶液に、(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン・1 塩酸塩 (76.6 mg) およびトリエチルアミン (0.16 mL) 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 (NH バイオタージカラム、酢酸エチル/ヘキサン=0%-80%、グラジェント) にて精製し、表題化合物 (80.0 mg、85%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23-1.39 (7H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 3.19 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.38 (1H, d, J=9.8 Hz), 3.65 (1H, d, J=7.8 Hz), 3.82 (1H, d, J=7.8 Hz), 4.41-4.59 (3H, m), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.29 (1H, s)

[0206] 実施例 2

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

参考例 1 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 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95-1.04 (1H, m), 1.18

-1. 27 (1H, m), 1. 34 (6H, d, J=6. 3 Hz), 1. 53-1. 66 (3H, m), 1. 69-1. 78 (1H, m), 2. 49 (1H, s), 3. 01-3. 13 (2H, m), 4. 22 (1H, s), 4. 49-4. 57 (1H, m), 6. 90 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 56 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 64 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 97 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 03 (1H, s), 8. 14 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 26 (1H, s)

[0207] 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-5H-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-1H-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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 35 (6H, d, J=5. 9 Hz), 2. 80-2. 87 (2H, m), 3. 50-3. 56 (2H, m), 4. 31 (2H, s), 4. 50-4. 58 (1H, m), 6. 92 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 35 (1H, s), 7. 53 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 63-7. 69 (1H, m), 7. 76-7. 80 (1H, m), 7. 96-8. 01 (1H, m), 8. 08-8. 12 (1H, m), 8. 22-8. 25 (1H, m)

[0208] 実施例 4

3-(4-アザトリシクロ[4. 3. 1. 1<sup>3, 8</sup>]ウンデカ-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. 1<sup>3, 8</sup>]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。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 34 (6H, d, J=6. 3 Hz), 1

. 39-1. 63 (7H, m), 1. 76-1. 96 (6H, m), 2. 21-2. 29 (1H, m), 3. 41-3. 47 (2H, m), 4. 40-4. 46 (1H, m), 4. 49-4. 58 (1H, m), 6. 91 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 55 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 64 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 92-8. 00 (2H, m), 8. 11 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 26 (1H, s)

[0209] 実施例 5

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

参考例 1 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 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 28 (6H, d, J=5. 9 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 Hz), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 41 (1H, t, J=8. 0 Hz), 7. 50 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 53-7. 58 (2H, m), 7. 61 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 99 (1H, d, J=8. 0 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 Hz), 4.49–4.56 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.00–8.05 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=7.8 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d, J=6.3 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 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-ジアザビシクロ [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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 34 (6H, d,  $J=6. 3\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8. 6\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, t,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 7. 87–7. 94 (2H, m), 8. 16 (1H, d,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 8. 20 (1H, s)

[0214] 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 34 (6H, d,  $J=6. 3\text{ Hz}$ ), 1. 62–1. 69 (1H, m), 1. 71–1. 77 (1H, m), 3. 1

9-3. 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)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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] 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 33 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1. 83-2. 31 (4H, m), 2. 51-4. 24 (9H, m), 4. 47-4. 57 (1H, m), 6. 88 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 58 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 65 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 89 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8. 02-8. 13 (2H, m), 9. 27 (1H, s)

[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-ピロロ [1, 2-a] ピラジン-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オクタヒドロ-2H-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 33 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 58-7. 65 (3H, m), 7. 88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8. 03-8. 08 (2H, m), 9. 35 (1H, s)

[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

。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12–1.80 (8H, m), 1.33 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 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,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.58–7.68 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 9.23 (1H, s)

## [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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 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,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85–7.95 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s)

## [0220] 実施例 16

3-(2-アザビシクロ [2.2.2] オクト-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 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)

[0221] 実施例 17

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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (6H, d, J=6.3 Hz), 2.00–2.14 (4H, m), 3.17–3.28 (4H, m), 4.48–4.59 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.53 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.85–7.96 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.22 (1H, s)

[0222] 実施例 18

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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22–1.38 (1H, m), 1.34 (6H, d, J=5.9 Hz), 1.45–1.65 (1H, m), 1.74–1.92 (2H, m), 2.52–2.71 (2H, m), 3.28–3.41 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.51–3.61 (1H, m), 4.47–4.60 (1H, m), 6.91 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.88–7.99 (2H, m), 8.11–8.17 (1H, m), 8.21 (1H, s)

## [0223] 実施例 19

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.73-1.82 (2H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 4.48-4.58 (1H, m), 6.90 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90-7.98 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s)

## [0224] 実施例 20

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 1.46-1.64 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 4.47-4.57 (1H, m), 4.62 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.70 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.60-7.67 (2H, m), 7.84-7.91 (1H, m), 8.07-8.15 (2H, m), 8.24 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.57-8.62 (1H,

m), 8.66 (1H, s)

[0225] 実施例 21

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 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,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 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 22

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 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), 10.3  
8 (1H, s), 11.46 (1H, s)

[0227] 実施例 23

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (2  
H, 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 24

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (2  
H, 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)

[0229] 実施例 25

3-({[2-(1H-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-(1H-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.33 (9H, m), 3.16-3.37 (3H, m), 4.43-4.55 (1H, m), 6.23 (1H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.35-7.46 (3H, m), 7.52 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.75-7.85 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.64-8.84 (1H, m)

[0230] 実施例 26

3-{[(2R, 5R)-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

(2R, 5R)-2,5-ジメチルピロリジン (50mg) のクロロホルム (1.0mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.050mL)、参考例2で得られた化合物 (50mg) 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:H<sub>2</sub>O)=10%-95%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (59mg、100%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17 (6H, d, J=6.3 Hz), 1.22 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 2.02-2.16 (2H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.54 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.55-7.65 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.94-8.01 (1H, m), 8.03 (1H, d,

J = 7.4 Hz), 8.25 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.54-1.78 (8H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 3.30 (4H, t, J = 5.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.22 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.74 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.82-2.96 (1H, m), 3.22 (4H, t, J = 6.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 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。

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

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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.17–1.78 (6H, m), 1.22 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.33 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.81–2.95 (1H, m), 4.11–4.22 (2H, m), 7.

1.9–7.26 (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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.18 (1H, 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.82–2.04 (1H, m), 2.06–2.22 (1H, m), 2.81–2.94 (1H, m), 3.22–3.33 (1H, m), 3.40–3.66 (3H, m), 5.13 (1H, dt, J=52.5, 3.4 Hz), 7.18–7.24 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.64 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.92–7.99 (2H

, m), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.23 (1H, s)

[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为原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.19-1.30 (1H, m), 1.19 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.39-1.53 (1H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.30-2.43 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.22-8.32 (2H, m), 10.45 (1H, s)

[0239] 実施例 35

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-カルボキサミド为原料として用い、実施例 26 に準じた方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.19 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 1.69-1.83 (2H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.27-2.39 (2H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.54-3.66 (2H, m), 6.79 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.80 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.23-8.30 (2H, m), 10.45 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.31-1.46 (1H, m), 1.48-1.89 (3H, m), 2.70-2.93 (3H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=11.7, 3.1\text{ Hz}$ ), 3.77-3.87 (1H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94-1.10 (1H, m), 1.22 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 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,  $J=10.9, 7.8\text{ Hz}$ ), 3.48-3.59 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 7.21 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00–1.25 (4H, m), 1.22 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.17–7.25 (2H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.95–8.05 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, s)

[0244] 実施例 40

N-(4-イソプロピルフェニル)-3-[[ (2R)-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.50–1.65 (2H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.7



6-2. 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. 54 (2H, d, J=8. 2 Hz), 7. 62 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 96 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 03 (1H, s), 8. 11 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 25 (1H, s)

[0245] 実施例 4 1

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 39-1. 49 (1H, m), 1. 57-1. 70 (1H, m), 1. 72-1. 82 (1H, m), 1. 82-1. 94 (1H, m), 2. 80 (1H, dd, J=11. 2, 7. 3 Hz), 2. 84-2. 93 (1H, m), 3. 10-3. 23 (2H, m), 3. 38 (1H, dd, J=11. 2, 3. 4 Hz), 3. 85-3. 93 (1H, m), 3. 94 (3H, s), 6. 95 (1H, dd, J=8. 0, 1. 2 Hz), 7. 04 (1H, td, J=7. 8, 1. 0 Hz), 7. 13 (1H, td, J=7. 8, 1. 5 Hz), 7. 69 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 95 (1H, dt, J=8. 1, 1. 3 Hz), 8. 12 (1H, dt, J=7. 8, 1. 5 Hz), 8. 25 (1H, t, J=1. 7 Hz), 8. 43-8. 50 (1H, m), 8. 54 (1H, s)

[0246] 実施例 4 2

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98–1.13 (1H, m), 1.54–1.97 (4H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 2.51 (1H, td,  $J=10.9, 2.9\text{ Hz}$ ), 2.66 (1H, s), 3.46–3.75 (4H, m), 3.94 (3H, s), 6.95 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, td,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, td,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dt,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dt,  $J=7.6, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.42–8.50 (1H, m), 8.55 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18–1.32 (1H, m), 1.39–1.55 (1H, m), 1.66–1.81 (2H, m), 2.15–2.31 (2H, m), 2.31–2.44 (1H, m), 3.57–3.72 (2H, m), 3.83 (3H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 6.90–7.01 (2H, m), 7.08–7.13 (1H, m), 7.18–7.25 (1H, m), 7.42 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.91–7.96 (1H, m), 8.21–8.33 (2H, m), 9.88 (1H, s)

[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

(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。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 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), 10.41 (1H, s)

[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- $d_6$ )  $\delta$ : 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 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (1H, s), 10.37 (1H, s)

[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<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, s).

[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 (50.0 mg) の THF (2.0 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.13 mL) およびモルホリン (41.2 mg) 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% TFA アセトニトリル : H<sub>2</sub>O = 10% - 90%、グラジエント) にて精製し表題化合物 (32 mg, 90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.03 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.75 (4H, 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8.2, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.23-7.28 (1H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 5 1

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 4 7 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.8$  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 5 2

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 4 7 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39–1.46 (4H, m), 1.77–1.85 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.20–4.26 (2

H, 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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. 00 g) 及びエチルピペリジン-3-カルボキシレート (7. 04 mL) 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. 12 g、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

工程 1 で得られた化合物 (4. 00 g) 及び 2-アミノ-3-メトキシピリジン (1. 45 g) 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 (3. 66 g、70%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 25 (3H, t,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 1. 35–1. 50 (1H, m), 1. 59–1. 73 (1H, m), 1. 76–1. 87 (1H, m), 1. 94–2. 03 (1H, m), 2. 44 (1H, td,  $J=11. 3, 3. 3\text{ Hz}$ ), 2. 56–2. 68 (2H, m), 3. 55–3. 66 (1H, m), 3. 78–3. 88 (1H, m), 3. 93 (3H, s), 4. 14 (2H, q,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 7. 12 (1H, dd,  $J=8. 3, 4. 9\text{ Hz}$ ), 7. 24 (1H, dd,  $J=8. 3, 1. 5\text{ Hz}$ ), 7. 69 (1H, t,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 7. 94 (1H, dt,  $J=7. 8, 1. 5\text{ Hz}$ ), 8. 09–8. 13 (1H, m), 8. 18 (1H, d,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 8. 25 (1H, s), 8. 59 (1H, s)

[0260] 実施例 56



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55で得られた化合物(50mg)をメタノール(1.0mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.056mL)を加えた後、室温にて17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<sub>2</sub>O)=10%-95%、グラジェント)で精製し、表題化合物(6mg、13%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.12-1.54(3H, m), 1.59-1.81(2H, m), 2.38-2.69(2H, m), 3.23-3.37(1H, m), 3.43-3.54(1H, m), 3.76(3H, s), 7.31(1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 7.50-7.55(1H, m), 7.76(1H, t, J=8.0Hz), 7.88-7.94(1H, m), 7.99(1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.20-8.28(2H, m), 10.61(1H, s)

[0261] 実施例57

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(50mg)をDMF(1.0mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.030mL)、塩化アンモニウム(8mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(22mg)、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(27mg)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%-20%、グラジェント)で精製し、表題化合物(37mg、74%)を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.73(2H, m), 1.74

- 1. 89 (2H, m), 2. 45-2. 57 (1H, m), 2. 62-2. 73 (1H, m), 2. 79-2. 91 (1H, m), 3. 50 (1H, d, J=11. 5 Hz), 3. 60-3. 69 (1H, m), 3. 94 (3H, s), 5. 54 (1H, s), 5. 97 (1H, s), 7. 13 (1H, dd, J=8. 0, 4. 9 Hz), 7. 22-7. 27 (1H, m), 7. 69 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 94 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 11 (1H, d, J=4. 4 Hz), 8. 17 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 27 (1H, s), 8. 63 (1H, s)

[0262] 実施例 58

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 47 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 18-1. 26 (8H, m), 1. 28 (6H, d, J=5. 9 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 Hz), 7. 78 (1H, t, J=7. 9 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 (10mg) を、分取 HPLC (Chira

1 pack 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 Hz), 7. 71 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 96–8. 02 (2H, m), 8. 25 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 35 (1H, s)

[0266] 実施例 6 2

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 37–1. 53 (1H, m), 1. 57–1. 73 (1H, m), 1. 75–1. 89 (1H, m), 1. 93–2. 06 (1H, m), 2. 38–2. 54 (1H, m), 2. 58–2. 77 (2H, m), 3. 54–3. 68 (1H, m), 3. 81–3. 90 (1H, m), 3. 93 (3H, s), 5. 10 (1H, d, J=12. 2 Hz), 5. 14 (1H, d, J=12. 2 Hz), 7. 12 (1H, dd, J=8. 3, 4. 9 Hz), 7. 23 (1H, dd, J=8. 3, 1. 5 Hz), 7. 29–7. 41 (5H, m), 7. 63–7. 74 (1H, m), 7. 92–7. 97 (1H, m), 8. 12 (1H, dd, J=4. 9, 1. 5 Hz), 8. 15–8. 20 (1H, m), 8. 22–8. 25 (1H, m), 8. 48 (1H, s)

[0267] 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} -1H-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％、グラジェント）で精製し、無色固体（６３ｍｇ）を得た。得られた個体（６１ｍｇ）を酢酸エチル（２．０ｍＬ）に溶解し、４Ｍ塩酸－酢酸エチル溶液（２．０ｍＬ）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（５０ｍｇ、５９％）を無色固体として得た。

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

[0268] 実施例 64

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)-1H-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 63 に準じた方法により表題化合物を得た。

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

[0269] 実施例 65

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

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 63 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.81-0.95 (1H, m), 1.28 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.38-1.74 (4H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 3.14 (1H, dd,  $J=10.7, 7.8\text{ Hz}$ ), 3.30 (1H, dd,  $J=10.7, 4.9\text{ Hz}$ ), 3.50-3.60 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 4.52-4.65 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 5.81 (1H, s), 7.79 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 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-1H-ピラゾール 塩酸塩

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。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.99-1.26 (1H, m), 1.28 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 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-1H-ピラゾール 塩酸塩

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.28 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ )  
, 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, br s), 7.80 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.93–7.98 (1H, m), 8.26–8.32 (2H, m), 11.22 (1H, s)

[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-1H-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.28 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ )  
, 1.99–2.14 (4H, m), 3.12 (4H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ )  
, 4.54–4.64 (1H, m), 5.83 (1H, s), 6.75 (1H, br s), 7.81 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.27–8.34 (2H, m), 11.25 (1H, s)

[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) -1H-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.29 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ )  
, 1.32–1.41 (2H, m), 1.49–1.61 (4H, m), 2.92 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 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), 11.0

8-11.61 (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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.74-1.84 (4H, m), 3.27 (4H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.50-4.63 (1H, m), 5.99 (1H, s), 7.66 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, dt,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.24 (1H, s)

[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%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (87mg, 65%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.48 (2H, m), 1.54-1.69 (4H, m), 2.93-3.08 (4H, m), 7.09 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61-7.67 (2H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.86-7.96 (1H, m), 8.15 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s)



## [0276] 実施例 7 2

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 (100 mg) 及び 4-アミノベンゾトリフルオリド (59 mg) を原料として用い、実施例 7 1 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.47 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 3.01 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.15-8.20 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.35 (1H, s)

## [0277] 実施例 7 3

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 (30 mg) のクロロホルム (0.30 mL) 溶液に、ベンジルアミン (12 mg)、トリエチルアミン (0.047 mL)、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 (0.11 mL) 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 :  $\text{H}_2\text{O}$ ) = 10%-95%、グラジエント) で精製し、表題化合物 (26 mg、65%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 7 4

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- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 31-1. 41 (2H, m), 1.  
49-1. 60 (4H, m), 2. 93 (4H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.  
. 17-7. 24 (1H, m), 7. 78 (1H, t,  $J=7.8$  Hz),  
7. 83-7. 97 (2H, m), 8. 18 (1H, d,  $J=8.2$  Hz)  
, 8. 28-8. 35 (2H, m), 8. 39-8. 44 (1H, m), 1  
1. 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- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 30-1. 44 (2H, m), 1.  
49-1. 61 (4H, m), 2. 94 (4H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.  
. 70-7. 78 (1H, m), 7. 85 (1H, t,  $J=7.6$  Hz),  
7. 97 (1H, d,  $J=7.8$  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- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 33-1. 43 (2H, m), 1.

5.1-6.1 (4H, m), 2.95 (4H, t, J=5.1 Hz), 7.83-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=8.2 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 Hz), 9.61 (1H, d, J=4.7 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d, J=7.0 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 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.58 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.68 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.86-7.96 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.18 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 Hz), 6.23 (1H, brs), 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 Hz), 7.94-8.00

(2 H, m)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.49 (2 H, m), 1.61-1.69 (4 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.02 (4 H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.30 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.61 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.89-7.99 (2 H, m), 8.14 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.17 (1 H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.49 (2 H, m), 1.61-1.76 (4 H, m), 3.04 (4 H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.94 (3 H, s), 6.94 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.04 (1 H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.09-7.16 (1 H, m), 7.68 (1 H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.94 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11 (1 H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.23 (1 H, s), 8.48 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 8.54 (1 H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)

## [0286] 実施例82

N-イソキサゾール-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.49 (2H, m), 1.62-1.73 (4H, m), 3.04 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.28-8.32 (1H, m), 8.38 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 9.25 (1H, s)

## [0287] 実施例83

3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)-N-[(1S)-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 73 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.60–1.70 (4H, m), 1.84–2.05 (3H, m), 2.11–2.23 (1H, m), 2.75–2.95 (2H, m), 3.01 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 5.36–5.46 (1H, m), 6.34–6.43 (1H, m), 7.14–7.25 (3H, m), 7.31–7.35 (1H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85–7.90 (1H, m), 8.01–8.06 (1H, m), 8.07–8.11 (1H, m)

[0288] 実施例 84

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 73 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39–1.49 (2H, m), 1.61–1.70 (4H, m), 2.36 (3H, s), 3.03 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, s)

[0289] 実施例 85

N-(2,3-ジヒドロ-1H-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 73 に準じた方法により表題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38–1.49 (2H, m), 1.61–1.70 (4H, m), 1.91–2.04 (1H, m), 2.66–2.78 (1H, m), 2.89–3.13 (2H, m), 3.01 (4H,

t, J=5.5 Hz), 5.71 (1H, q, J=7.6 Hz), 6.40 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.21–7.33 (3H, m), 7.36 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.88 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, s)

[0290] 実施例 86

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73に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36–1.47 (2H, m), 1.61–1.67 (4H, m), 1.96–2.04 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.00 (4H, t, J=5.5 Hz), 3.53 (2H, q, J=6.6 Hz), 6.17 (1H, br s), 7.16–7.34 (5H, m), 7.60 (1H, t, J=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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.48 (2H, m), 1.59-1.69 (4H, m), 3.01 (4H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.15-7.19 (1H, m), 7.32 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.50-7.55 (1H, m), 7.69 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.82-7.85 (1H, m), 7.92 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.13-8.17 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m)

[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

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (200mg) のDMF (4.0mL) 溶液に、1- (4-アミノフェニル) エタノン (151mg)、O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3

ー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%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (117 mg、41%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (29.7 mg、98%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 9 4

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 9 2 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%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (51.1 mg、99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.14-8.19 (3H, m)

[0299] 実施例 9 5

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 9 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.47 (2H, m), 1.57-1.68 (4H, m), 2.97-3.03 (4H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65-7.72 (1H, m), 7.69 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.88-7.93 (1H, m), 8.12-8.20 (3H, m)

[0300] 実施例 9 6

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39-1.48 (2H, m), 1.59-1.70 (4H, m), 3.04 (4H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90-7.96 (1H, m), 8.06-8.14 (2H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-1.49 (2H, m), 1.62-1.71 (4H, m), 3.04 (4H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.08 (3H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ )

[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

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37–1.47 (2H, m), 1.58–1.69 (4H, m), 2.99 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.0, 4.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38–1.48 (2H, m), 1.59–1.69 (4H, m), 3.01 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.3, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.21–7.26 (1H, m), 7.67 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90–7.95 (1H, m), 8.08–8.13 (1H, m), 8.15–8.19 (1H, m), 8.21–8.25 (1H, m)

[0304] 実施例 100

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.39–1.47 (2H, m), 1.58–1.69 (4H, m), 3.02 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 5.22–5.33 (1H, m), 6.

7.3 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.88-7.94 (1H, m), 7.95-8.04 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.30-8.35 (1H, m).

[0305] 実施例 101

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.45 (2H, m), 1.54-1.64 (4H, m), 2.98 (4H, t, J=5.4 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.09-7.14 (2H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 8.13-8.24 (3H, m), 8.39 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.54 (1H, s)

[0306] 実施例 102

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36-1.46 (2H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 2.98 (4H, t, J=5.4 Hz), 3.94 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J=8.8, 2.9 Hz), 8.17 (1H, d, J=7.8 Hz)

z), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.44 (1H, s)

[0307] 実施例 103

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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37-1.47 (2H, m), 1.57-1.67 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.95 (4H, t, J=5.6 Hz), 7.11-7.21 (1H, m), 7.61-7.68 (2H, m), 7.91 (1H, dt, J=7.8, 1.5 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

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, dd, J=4.9, 1.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.8 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

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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] 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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)

[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（30.0mg）のn-プロパノール（1.0mL）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）（9.7mg）、カリウムビニルトリフルオロボレート（10.6mg）、トリエチルアミン（0.010mL）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バイオタージカラム、酢酸エチル／ヘキサン＝0％－80％、グラジェント）にて精製し、表題化合物（11.0mg、42％）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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（9.0mg）のエタノール（2.0mL）溶液に、触媒として10%パラジウム-炭素（3.0mg）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％、グラジェント）にて精製し、表題化合物（8.5mg、94％）を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-ブロモ-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-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(50mg)のエチレングリコールジメチルエーテル(1.0mL)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(13.1mg)、フェニルボロン酸(18.0mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.2mL)を順次加え、マイクロ波照射下、180°C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<sub>2</sub>O=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(14.0mg, 28%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 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=7.8Hz), 8.02(1H, dt, J=8.0, 1.5Hz), 8.20(1H, dt, J=7.8, 1.5Hz), 8.33(1H, t, J=1.5Hz), 8.35(1H, d, J=2.0Hz)

## [0314] 実施例 110

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(50.0mg)のN-メチルピロリジノン(1.0mL)溶液に、フェノール(21.4mg)、炭酸セシウム(74.0mg)、塩化銅(I)(11.2mg)および2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン(2.1mg)を加え、マイクロ波照射下、180°C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:H<sub>2</sub>O=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(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(4.0mg, 8%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 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=7.4Hz), 7.87(1H, s), 8.02(1H, d, J=7.4Hz), 8.17(1H, d, J=7.4Hz), 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。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 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=7.8Hz), 8.02(1H, d, J=7.8Hz), 8.10(1H, d, J=2.0Hz), 8.17(1H, d, J=7.8Hz), 8.29(1H, s), 8.55(1H, br

s)

[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 (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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.75-1.83 (4H, m), 3.25-3.31 (4H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ )

## [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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38-1.47 (2H, m), 1.59-1.68 (4H, m), 3.03 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 10.42 (1H, s)

## [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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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

## ーイルスルホニル) ベンズアミドの合成

参考例8で得られた化合物(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%、グラジェント)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。

## (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%、グラジェント)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た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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- $d_6$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.32-1.47 (2H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 5.50-6.11 (1H, m), 7.70 (1H, ddd,  $J=7.7, 4.8, 1.1$  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

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.3, 4.9$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.96 (1H, td,  $J=7.8, 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 8.19-8.28 (3H, m), 8.49-8.58 (2H, m), 8.66-8.70 (1H, m)

## [0325] 実施例 121

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 24 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2. 83–2. 95 (1H, m), 7. 21 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 45–7. 49 (1H, m), 7. 56 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 63 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 93 (1H, td,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 8. 15–8. 21 (3H, m), 8. 32 (1H, s), 8. 49–8. 53 (1H, m), 8. 62–8. 67 (1H, m)

[0326] 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 36 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4. 48–4. 61 (1H, m), 7. 30 (1H, dd,  $J=9.3, 2.9\text{ Hz}$ ), 7. 46–7. 52 (1H, m), 7. 70 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 93–8. 00 (2H, m), 8. 21 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8. 23–8. 31 (3H, m), 8. 53–8. 56 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 8. 66–8. 70 (1H, m)

[0327] 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)、塩化メタンスルホニル (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 11 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°C 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（37.0mg, 39％）を淡赤色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd,  $J=10.2, 4.4\text{ Hz}$ ), 3.58 (1H, dd,  $J=10.2, 6.3\text{ Hz}$ ), 4.46–4.55 (1H, m), 6.72–6.79 (2H, m), 7.46–7.52 (1H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.92–8.01 (2H, m), 8.07 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.57–4.78 (5H, m), 6.79–6.87 (2H, m), 7.47–7.53 (1H, m), 7.69 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, td,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 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)

[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 (50.0 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液に、室温にて臭化シクロペンタン (40.0 mg)、炭酸カリウム (55.7 mg) を順次加え、60°C にて 5 時間攪拌した。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 (メタノール/クロロホルム = 1%) にて精製し、表題化合物 (37.5 mg, 63%) を淡赤色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.92–7.99 (2H, m), 8.06 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.22–8.28 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.45–4.57 (1H, m), 6.68–6.74 (2H, m), 7.47–7.52 (1H, m), 7.70 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, td,  $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.23–8.29 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.66–8.70 (1H, m)

[0331] 実施例 127

N-(2-フルオロ-4-イソブトキシフェニル)-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-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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.04-2.15 (1H, m), 3.71 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.68-6.75 (2H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.68 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.92-8.01 (2H, m), 8.07 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 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,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, td,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.50–4.60 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47–7.52 (1H, m), 7.71 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, td,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.23–8.33 (3H, m), 8.51–8.55 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

[0334] 実施例 130

N-(4-イソプロポキシフェニル)-3-(ピリジン-3-イルスルホンル)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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.49–4.59 (1H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 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,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 8.82 (1H, dd,  $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$ ), 9.17 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )

[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)スルホンル]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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 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 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.96–8.04 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.20 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.49 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J=4.9$  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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.1$  Hz), 2.57 (3H, s), 4.48–4.59 (1H, m), 6.86–6.95 (2H, m), 7.30–7.36 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.67 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.17–8.24 (2H, m), 8.49 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.83 (3H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50–7.68 (6H, m), 7.78 (1H, s), 7.94–8.01 (2H, m), 8.07–8.14 (2H, m), 8.38 (1H, 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.00-7.03 (1H, m), 7.11 (1H, dt,  $J=7.8, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.51-7.55 (2H, m), 7.63 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.06-8.11 (2H, m), 8.43-8.52 (3H, m)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 7.12 (1H, dd,  $J=8.3, 4.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.50-7.68 (4H, m), 7.94-8.00 (2H, m), 8.07-8.17 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, s)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.86-2.97 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.49-7.63 (6H, m), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.06-8.11 (3H, m), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)

## [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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=4.9\text{ Hz}$ )

## [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。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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,  $J=5.4\text{ Hz}$ )

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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).

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 1 4 2

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

参考例 1 8 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 1 1 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 25 (6H, d,  $J=6.1$  Hz), 4. 51-4. 62 (1H, m), 6. 91 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 62 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 82 (1H, t,  $J=8.0$  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 1 4 3

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 1 4 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 1 1 2 に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 25 (6H, d,  $J=6.1$  Hz), 4. 50-4. 64 (1H, m), 6. 91 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 62 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 75 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 8. 02 (1H, s), 8. 09-8. 13 (1H, m), 8. 19 (1H, dt,  $J=7.8, 1.3$  Hz), 8. 43 (1H, t,  $J=1.6$  Hz), 8. 58 (1H, s), 10. 36 (1H, s), 13. 82 (1H, s)

## [0348] 実施例 1 4 4

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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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)

[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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, t t,  $J=12.2, 3.4\text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 6.95 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, td,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, td,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, dt,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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:H<sub>2</sub>O)=10%–95%、グラジエント)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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.41–1.52 (2H, m), 1.62–1.71 (2H, m), 2.98 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.93 (3H, s), 7.08 (1H, dd,  $J=8.3$ , 4.9 Hz), 7.20 (1H, dd,  $J=8.0$ , 1.5 Hz), 7.39 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.45–7.50 (1H, m), 7.66 (1H, dt,  $J=7.6$ , 1.3 Hz), 7.85 (1H, t,  $J=1.7$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=4.9$ , 1.5 Hz), 8.45 (1H, s)

[0353] 実施例 149

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

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37-1.46 (2H, m), 1.57-1.68 (4H, m), 2.96-3.06 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.87-7.89 (1H, m), 8.62-8.63 (1H, m), 9.45 (1H, s)

[0354] 実施例150

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

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92に準じた方法により表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.39-1.46 (2H, m), 1.62-1.72 (4H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.00-3.07 (4H, m), 4.13 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, s)

[0355] 実施例151

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

2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸(470mg)にクロロベンゼン(2.0mL)を加え攪拌しているところに、三塩化りん(0.072mL)を加え、130℃にて1時間攪拌した。4-

イソプロピルアニリン (249 mg) を加え、130°C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%–50%、グラジエント) で精製し、目的物 (515 mg、75%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.38–1.47 (2H, m), 1.53–1.65 (4H, m), 2.98 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.50–4.61 (1H, m), 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 12.91 (1H, s)

[0356] 実施例 152

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:  $\text{H}_2\text{O}$ ) = 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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.37–1.45 (2H, m), 1.60–1.73 (7H, m), 3.01 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.48–4.60 (1H, m), 6.90 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 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ブ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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.38-1.48 (2H, m), 1.60-1.71 (4H, m), 3.00 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.48-4.60 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 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 (100mg) を DMF (2.0mL) に溶解し、炭酸カリウム (50mg)、tert-ブチルブロモアセテート (0.047mL) 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 (125mg) を得た。得られた化合物 (100mg) にトリフルオロ酢酸 (2.0mL) 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 (100mg、100%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (6H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 1.30-1.39 (2H, m), 1.49-1.60 (4H, m), 2.88 (4H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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, 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。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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°C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%、グラジェント)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%、グラジェント)で精製し、表題化合物(47.0mg、86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.87-2.98 (1H, m), 7.23-7.28 (2H, m), 7.5

5-7. 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

5-ブ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。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 (200 mg) を DMF (2.0 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (200 mg) 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%、グラジェント) で精製し、無色油状化合物 (205 mg) を得た。得られた無色油状化合物 (200 mg) を、メタノール (4.0 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (60 mg) 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 (181 mg) を得た。得られた無色油状化合物 (181 mg) および 4-イソプロポキシ安息香酸 (128 mg) を用い、実施例 92 に準じた方法により目的化合物 (172 mg、57%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.37–1.46 (2H, m), 1.55–1.68 (4H, m), 2.97 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.57–4.67 (1H, m), 4.71 (2H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.52 (1H, br s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.46–7.53 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.63–7.71 (2H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

[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 (100 mg) に 30%硫酸水溶液 (3.0 mL) を加え、80°Cにて 4 日間攪拌した。0°C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 (101 mg) を得た。得られた無色油状化合物 (100 mg) 及び 4-イソプ

ロポキシアニリン (53 mg) を用い、実施例 92 に準じた方法により目的化合物 (124 mg、79%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.34–1.48 (2H, m), 1.59–1.69 (4H, m), 3.00 (4H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, s), 4.43–4.54 (1H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.07–7.21 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.50–7.57 (1H, m), 7.61 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 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 (100 mg) をメタノール (2.0 mL) に溶解し、塩酸-メタノール溶液 (0.50 mL) 及び 10%パラジウム炭素 (50 mg) 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 (120 mg) を得た。得られた黄色油状化合物 (120 mg) 及び 4-イソプロポキシ安息香酸 (68 mg) を用い、実施例 92 に準じた方法により表題化合物 (111 mg、68%) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.35–1.44 (2H, m), 1.55–1.69 (4H, m), 2.94 (4H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.68–3.78 (2H, m), 4.54–4.67 (1H, m), 6.10 (1H, br s), 6.88 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 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

工程4で得られた化合物(64mg)をメタノール(2.0mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(30mg)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%、グラジェント)で精製し、表題化合物(55mg、86%)を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.32-1.40 (2H, m), 1.53-1.62 (4H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.93 (4H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 4.42-4.55 (1H, m), 6.82 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.41-7.51 (2H, m), 7.59 (1H, dt,  $J=7.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 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(3.17g)のトルエン(50mL)溶液に、3-(クロロスルホニル)ベンゾイルクロリド(5.00g)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%、グラジェント)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、固体をろ取し、表題化合物(2.27g、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%、グラジェント) 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、5*M*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リドを用い、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*Pd<sub>2</sub>(dba)*

3 (2.97 g) を順次加え、窒素雰囲気下、100°C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（4.95 g、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（4.95 g）のメタノール（100 mL）溶液に塩化チオニル（2.34 mL）を滴下し、60°C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（3.64 g、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（3.64 g）のアセトン（50 mL）-蒸留水（50 mL）の混合溶液に、酢酸（4.25 mL）と過マンガン酸カリウム（7.04 g）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（3.44 g、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5M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(2.83g、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]-1H-ピラゾール-3-アミン

(工程1) 5-イソプロポキシ-1H-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(25g)の2-プロパノール(250mL)溶液に、メタンスルホン酸(25mL)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(5.35g、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]-1H-ピラゾール-3-アミンの合成

工程1で得られた化合物(4.84g)のDMF(100mL)溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(1.44g)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(6.38mL)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(2.28g、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(3.8

6 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%、グラジェント) 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°C 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%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (800 mg, 57%) を白色固体として得た。

[0378] 参考例 12

6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン-2-アミン

(工程 1) 2-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)-6-ニトロピリジンの合成

2-ブロモ-6-ニトロピリジン-3-オール (1.0 g) のアセトン (30 mL) 溶液に、氷冷下、クロロメチルメチルエーテル (1.04 mL) および炭酸カリウム (3.16 g) 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％、グラジェント）にて精製し、目的物（1.16 g, 97％）を褐色固体として得た。

（工程2）6-ブロモ-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（482 mg）のエタノール（20 mL）溶液に、飽和塩化アンモニウム水溶液（2.0 mL）および鉄粉（4.0 g）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％、グラジェント）にて精製し、表題化合物（294 mg, 69％）を褐色固体として得た。

[0379] 参考例13

N-（6-ブロモ-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-ブロモ-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。

[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（3.10 g）、3-ヨード安息香酸（5

0.0 g) のN-メチルピロリジノン (100 mL) 溶液に、酸化銅 (II) (4.01 g) および炭酸セシウム (19.7 g) を順次加え、160°C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 (4.08 g、82%) を白色固体として得た。

(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 (1.00 g) のアセトニトリル (46 mL) 溶液に、硫酸マンガン五水和物 (20.0 mg) を加えた後、30%過酸化水素水 (34 mL) - 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 (921 mg、82%) を白色固体として得た。

[0382] 参考例 16

3- (ピリミジン-2-イルスルホニル) 安息香酸

2-ブロモピリミジン、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92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、シクロヘキサントール (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  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (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%、グラジェント) 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%、グラジェント) 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、2M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。2M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℃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分間攪拌した。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）を加え懸濁させた後、固体をろ取し、無色固体（5.96 g）を得た。得られた個体（2.00 g）にメタノール（50 mL）、2M炭酸水素ナトリウム水溶液（3.42 mL）を加え、室温にて18分間攪拌した。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%–100%、グラジェント）で精製し、表題化合物（1.15 g、80%）をオレンジ色油状物として得た。

[0387] 参考例 21

[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]メタノール  
3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸（7.00 g）をTHF（70 mL）に溶解し、0℃にてN,N'-カルボジイミダゾール（6.32 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（1.97 g）を水（10 mL）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%–100%、グラジェント）で精製し、表題化合物（7



0.1 g、100%) を無色油状物として得た。

[0388] 参考例 2 2

1- { [3- (クロロメチル) フェニル] スルホニル} ピペリジン  
DMF (5.0 mL) にオキシ塩化りん (1.00 mL) を加え、80°C 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 (2.00 g) を DMF (5.0 mL) に溶解したものを加え、80°C にて30分間攪拌した。0°C 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%-50%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (1.26 g、59%) を無色固体として得た。

[0389] 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 (500 mg) を DMF (5.0 mL) に溶解し、テトラエチルアンモニウムシアニド (500 mg) 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%-50%、グラジェント) で精製し、表題化合物 (342 mg、71%) を無色固体として得た。

[0390] 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。

[0391] 薬理試験例 1 (LCE 酵素活性阻害試験)

被検化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に10 mMとなるように溶解し、更にDMSOで希釈し、評価濃度の1000倍濃縮溶液を作製した。LCE 酵素活性阻害試験は Moon (J. Biol. Chem., 276 巻, 45358-45366 頁 (2001年)) 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96ウェルアッセイプレート（Corning、96ウェルアッセイブロック）へ1ウェルあたり1.0 $\mu$ L添加した後、50 $\mu$ Lのリン酸緩衝溶液（100mM リン酸カリウム緩衝溶液（pH6.5））、25 $\mu$ Lの基質溶液（100mM リン酸カリウム緩衝溶液（pH6.5））、4.0 $\mu$ M rotenone、80 $\mu$ M 脂肪酸不含ウシ血清アルブミン、160 $\mu$ M パルミトイルCoA、80 $\mu$ M マロニルCoA、3.5 $\mu$ M [ $^{14}$ C]-マロニルCoA（1.92GBq/mmol、Amersham製））を各ウェルに加え、更に25 $\mu$ Lの酵素溶液（100mM リン酸カリウム緩衝溶液（pH6.5）、100 $\mu$ g/mL ヒトLCE）を添加してプレート上部をシールで密閉し、37 $^{\circ}$ C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 $\mu$ Lの5M 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 $^{\circ}$ C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 $\mu$ L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( $\mu$ M)	実施例番号	活性値IC50( $\mu$ M)	実施例番号	活性値IC50( $\mu$ 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

[0393] [表2]

実施例番号	活性値IC50( $\mu$ M)	実施例番号	活性値IC50( $\mu$ M)	実施例番号	活性値IC50( $\mu$ 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				

### 産業上の利用可能性

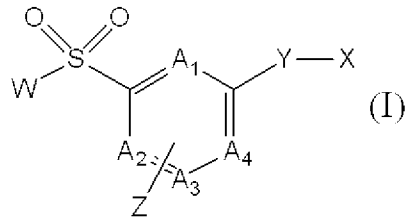
[0394] 本発明に係る化合物は、優れたLCE阻害作用を有し、LCEが関与する各種疾患、例えば循環器系疾患、神経系疾患、代謝性疾患、生殖系疾患、消化管系疾患、新生物、感染症等の予防剤若しくは治療剤、又は除草剤として有用である。

## 請求の範囲

[請求項1]

式 (I)

[化1]



[式中、

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 $-N(R^1)(R^2)$ を表し、

$R^1$ 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、アラルキル又はヘテロアラルキルを表すか、又は $R^1$ 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し、

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、 $C_{1-6}$ 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

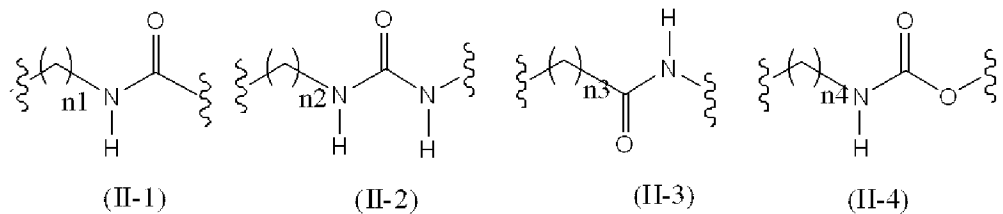
ルスルホニル、アリーールスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、スルファモイル（該スルファモイルは、 $C_{1-6}$ アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されていてもよい）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、アリーールスルホニルアミノ、ヘテロアリーールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、ヘテロアリーールカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、カルバモイルアミノ（該カルバモイルアミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1乃至2置換されていてもよい）、 $C_{1-6}$ アルコキ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、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、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置換されていてもよい)、 $C_{1-6}$ アルコキ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てもよく、

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

[化2]



(式中、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 及び $n4$ 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 $C_{1-6}$

<sub>6</sub>アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノ（該アミノは、C<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい）、カルバモイル（該カルバモイルは、C<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい）、スルファニル（該スルファニルは、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリーール若しくはヘテロアリーールで1置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、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<sub>1-6</sub>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置換されていてもよい）、C<sub>1-6</sub>アルコキ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<sub>1-6</sub>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基を表し、そして

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>及びA<sub>4</sub>は、各々独立して、CH又はNを表し、但し、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>及びA<sub>4</sub>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。

[請求項2]

Wがアリーール又はヘテロアリーールである、請求項1に記載の長鎖脂肪



酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項3] Wが-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、各々独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>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、又はR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>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、請求項1に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項4] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、各々独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>3-8</sub>シクロアルキルを表す、請求項3に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項5] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに5-7員の単環式含窒素複素環を形成する、請求項3に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項6] R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になって、それらが結合する窒素原子とともに5-7員の2環式含窒素複素環を形成する、請求項3に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

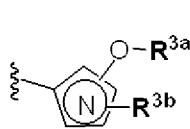
[請求項7] Zが、水素原子である、請求項1～6のいずれかの請求項に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項8] Yが、式（I I - 2）又は式（I I - 3）で表される、請求項1～7のいずれかの請求項に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

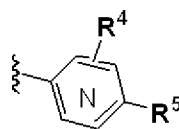
[請求項9] Yが、式（I I - 1）であり、Xが、アリール又はヘテロアリールである、請求項1～7のいずれかの請求項に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項10] Xが、式（X-1）、式（X-2）又は式（X-3）

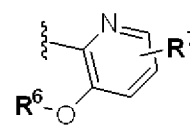
[化3]



(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、

$R^{3b}$ 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、

[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、そして

[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、請求項1～9のいずれかの請求項に記載の長鎖脂肪酸伸長酵素（LCE）阻害剤。

[請求項11] 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、請求項1～10のいずれかの請求項に記載の阻害剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/057725

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/022171 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH, DE), 21 February, 2008 (21.02.08), Claims 1, 3, 5, 7 (Family: none)	1-5, 7, 8, 10, 11
X	WO 2003/103655 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 18 December, 2003 (18.12.03), Claim 1; page 12, line 1 to page 13, line 9; page 32, line 24 to page 33, line 15; example 42 & AU 2003242108 A1 & EP 1535610 A1 & KR 2005023297 A & TW 200307535 A & CN 1658856 A & US 2006/014811 A1	1-3, 5, 8, 10, 11

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 May, 2009 (25.05.09)	Date of mailing of the international search report 02 June, 2009 (02.06.09)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/057725

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/067836 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH, DE), 14 June, 2007 (14.06.07), Claims 1, 8; examples 16, 19 & EP 1960367 A2	1, 3-5, 7, 8, 11
X	JP 2002-201172 A (Japan Tobacco Inc.), 16 July, 2002 (16.07.02), Claims 1, 13; Par. No. [0003]; examples 134 to 147; tables 42 to 46 & WO 2001/062718 A1 & AU 200134180 A	1, 3-5, 7, 9, 11
X	JP 2004-523475 A (Applied Research Systems ARS Holding N.V.), 05 August, 2004 (05.08.04), Claims 1, 10; examples; Par. Nos. [0029], [0035] & EP 1193256 A1 & AU 200187992 A & WO 2002/026711 A1 & EP 1320526 A1 & US 2004/053917 A1	1, 3, 5-7, 9-11
X	JP 2000-500145 A (Hoechst AG.), 11 January, 2000 (11.01.00), Claims 1, 8; examples 7 to 9 & WO 97/018194 A1 & AU 9675624 A & DE 19612298 A1 & CZ 9801453 A3 & EP 861236 A1 & CN 1202156 A & BR 9611479 A & MX 9803753 A1 & HU 9903405 A2 & KR 99067685 A & US 2001/011134 A1	1, 3, 6, 7, 9, 11
X	JP 07-247269 A (SANOFI), 26 September, 1995 (26.09.95), Claim 1; Par. No. [0123]; example 43 & EP 636608 A1 & FR 2708605 A1 & NO 9402834 A & AU 9468789 A & FI 9403570 A & CA 2129215 A & ZA 9405656 A & NZ 264122 A & CN 1107467 A & US 5663431 A & IL 110482 A & TW 375609 A	1, 3, 6, 8, 11
X	WO 2004/018414 A2 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 04 March, 2004 (04.03.04), Claim 1; page 2, line 2 to page 3, line 6; examples 1, 10 & AU 2003282779 A1 & US 2005/113450 A1	1-8, 11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/057725

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/48(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/4995(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P33/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C311/16(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i, C07D209/52(2006.01)i, C07D211/96(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i, C07D215/38(2006.01)i, C07D217/02(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i, C07D235/14(2006.01)i, C07D239/38(2006.01)i, C07D241/18(2006.01)i, C07D249/12(2006.01)i, C07D265/30(2006.01)i, C07D295/20(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D453/06(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D207/48, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/197, A61K31/40, A61K31/407, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/437, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/445, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/4965, A61K31/4985, A61K31/4995, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5375, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P3/12, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P33/00, A61P35/00, A61P43/00, C07C311/16, C07C317/44, C07D209/52, C07D211/96, C07D213/75, C07D215/38, C07D217/02, C07D231/12, C07D235/14, C07D239/38, C07D241/18, C07D249/12, C07D265/30, C07D295/20, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D413/04, C07D413/12, C07D453/06, C07D471/04, C07D487/08, C07D498/04

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2008/022171 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH, DE) 2008. 02. 21, 請求項 1、3、5、7 (ファミリーなし)	1-5、7、8、10、 11
X	WO 2003/103655 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2003. 12. 18, 請求項 1、第 12 頁第 1 行~第 13 頁第 9 行、第 32 頁第 24 行~ 第 33 頁第 15 行、実施例 42 & AU 2003242108 A1 & EP 1535610 A1 & KR 2005023297 A & TW 200307535 A & CN 1658856 A & US 2006/014811 A1	1-3、5、8、10、 11

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 05. 2009

国際調査報告の発送日

02. 06. 2009

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 智雄

4 P

4150

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2007/067836 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH, DE) 2007. 06. 14, 請求項 1、8、実施例 16、19 & EP 1960367 A2	1、3-5、7、8、 11
X	JP 2002-201172 A (日本たばこ産業株式会社) 2002. 07. 16, 請求項 1、13、【0003】、実施例 134~147、表 42~46 & WO 2001/062718 A1 & AU 200134180 A	1、3-5、7、9、 11
X	JP 2004-523475 A (アブライト リサーチ システムズ エーアール ルエス ホールディング ナームロゼ フェンノートシャップ) 2004. 08. 05, 請求項 1、10、実施例、【0029】、【0035】 & EP 1193256 A1 & AU 200187992 A & WO 2002/026711 A1 & EP 1320526 A1 & US 2004/053917 A1	1、3、5-7、9-11
X	JP 2000-500145 A (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト) 2000. 01. 11, 請求項 1、8、実施例 7~9 & WO 97/018194 A1 & AU 9675624 A & DE 19612298 A1 & CZ 9801453 A3 & EP 861236 A1 & CN 1202156 A & BR 9611479 A & MX 9803753 A1 & HU 9903405 A2 & KR 99067685 A & US 2001/011134 A1	1、3、6、7、9、 11
X	JP 07-247269 A (サノフィ) 1995. 09. 26, 請求項 1、【0123】、実施例 43 & EP 636608 A1 & FR 2708605 A1 & NO 9402834 A & AU 9468789 A & FI 9403570 A & CA 2129215 A & ZA 9405656 A & NZ 264122 A & CN 1107467 A & US 5663431 A & IL 110482 A & TW 375609 A	1、3、6、8、 11
X	WO 2004/018414 A2 (PHARMACIA & UPJOHN CO) 2004. 03. 04, 請求項 1、第 2 頁第 2 行~第 3 頁第 6 行、実施例 1、10 & AU 2003282779 A1 & US 2005/113450 A1	1-8、11



## 発明の属する分野の分類

C07D207/48(2006.01)i, A61K31/167(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i,  
A61K31/197(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i,  
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i,  
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/439(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,  
A61K31/444(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,  
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,  
A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/4995(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,  
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i,  
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,  
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P15/08(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,  
A61P31/04(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i, A61P33/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07C311/16(2006.01)i, C07C317/44(2006.01)i,  
C07D209/52(2006.01)i, C07D211/96(2006.01)i, C07D213/75(2006.01)i,  
C07D215/38(2006.01)i, C07D217/02(2006.01)i, C07D231/12(2006.01)i,  
C07D235/14(2006.01)i, C07D239/38(2006.01)i, C07D241/18(2006.01)i,  
C07D249/12(2006.01)i, C07D265/30(2006.01)i, C07D295/20(2006.01)i,  
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,  
C07D403/12(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,  
C07D453/06(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i,  
C07D498/04(2006.01)i

## 調査を行った最小限資料

C07D207/48, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/197, A61K31/40, A61K31/407, A61K31/4155, A61K31/4184, A61K31/4196, A61K31/437, A61K31/439, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/445, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/4965, A61K31/4985, A61K31/4995, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/5375, A61K31/5377, A61K31/55, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P3/12, A61P5/00, A61P9/00, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P13/12, A61P15/08, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/10, A61P33/00, A61P35/00, A61P43/00, C07C311/16, C07C317/44, C07D209/52, C07D211/96, C07D213/75, C07D215/38, C07D217/02, C07D231/12, C07D235/14, C07D239/38, C07D241/18, C07D249/12, C07D265/30, C07D295/20, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D413/04, C07D413/12, C07D453/06, C07D471/04, C07D487/08, C07D498/04