

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 9 月 14 日 (14.09.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/095822 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 211/28 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
 A61K 31/451 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
 A61K 31/4535 (2006.01) A61P 5/46 (2006.01)
 A61K 31/454 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
 A61K 45/00 (2006.01)

(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI, Ryo); 〒5300003 大阪府
大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 3 1 号 O R I X 堂島ビル
3 階 Osaka (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/304623

(22) 国際出願日: 2006 年 3 月 9 日 (09.03.2006)

(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 2005-069738 2005 年 3 月 11 日 (11.03.2005) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 江頭 啓
(EGASHIRA, Hiromu) [JP/JP]; 〒6188585 大阪府三島
郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会
社内 Osaka (JP). 西山 英児 (NISHIYAMA, Eiji) [JP/JP];
〒6188585 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号
小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

- 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する
申立て (規則 4.17(ii))
- 発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

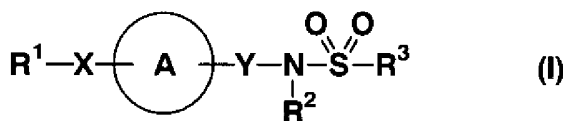
添付公開書類:

- 国際調査報告書

/ 続葉有 /

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL THEREOF

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物およびその医薬

(57) Abstract: A compound having an 11 β -HSD1
inhibiting potency. Compounds of the general formula:
(wherein all the characters have the same meanings as
defined in the description), their salts or hydrates and
prodrugs thereof have an 11 β -HSD1 inhibiting potency
and thus are useful in the prevention and/or treatment of

diseases attributed to overproduction of adrenocortical hormone, for example, metabolic diseases (for example, diabetes mellitus (e.g., type II diabetes mellitus, etc.), impaired glucose tolerance, hyperglycemia, insulin resistance, elevated levels of insulin in the plasma, lipid metabolism abnormality, fatty liver, dyslipidemia, hyperlipemia, hypertriglyceridemia, hyper-LDL-cholesterolemia, hypo-HDL-cholesterolemia, obesity, atherosclerosis, syndrome X, metabolic syndrome, Cushing's syndrome, osteoporosis, etc.), hypertension, receptive defect, memory disorder, depression, anxiety, dementia, Alzheimer disease, glaucoma, immunologic disease, etc.

(57) 要約: 11 β -HSD1 阻害作用を有する化合物を提供する。一般式 (I) 【化 1】 (式中、すべての記号は明細書の記載と同じ意味を表わす。) で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグは、11 β -HSD1 阻害作用を有するので、副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患、例えば、代謝性疾患 (例えば、糖尿病 (例えば、II 型糖尿病等)、耐糖能異常、高血糖症、インスリン抵抗性、高インスリン血症、脂質代謝異常、脂肪肝、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高 LDL-コレステロール血症、低 HDL-コレステロール血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、シンドローム X、メタボリックシンドローム、クッシング症候群、骨粗鬆症等)、高血圧、認識障害、記憶障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、緑内障、免疫疾患等の予防および/または治療に有用である。

WO 2006/095822 A1



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

明 細 書

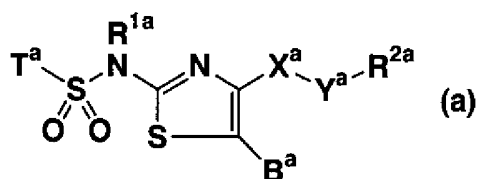
スルホンアミド化合物およびその医薬

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なスルホンアミド化合物に関する。

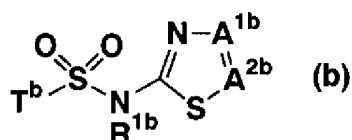
背景技術

- [0002] 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(以下、 11β -HSDと略す。)は副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイドを制御する酵素であり、不活性型糖質コルチコイド(ヒトではコルチゾン)を活性型糖質コルチコイド(ヒトではコルチゾール)に変換する酵素を 11β -HSD1、活性型糖質コルチコイドを不活性型糖質コルチコイドに変換する酵素を 11β -HSD2という。コルチゾールは糖新生、インスリンによる糖取込みおよび解糖阻害、脂肪分化、アンギオテンシノーゲン産生または骨形成抑制等の生理作用を有し、生体内で重要な役割を担っている。しかし、過剰なコルチゾールは、耐糖能異常、脂質代謝異常、骨形成阻害、脂肪細胞由来生理活性物質の過剰分泌等に起因する様々な病体の原因となることが知られている。コルチゾール等の副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患としては、例えば、代謝性疾患(例えば、糖尿病(例えば、II型糖尿病等)、耐糖能異常、高血糖症、インスリン抵抗性、高インスリン血症、脂質代謝異常、脂肪肝、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高LDL (low-density lipoprotein) - コレステロール血症、低HDL (high-density lipoprotein) - コレステロール血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、メタボリックシンドローム、クッシング症候群、骨粗鬆症等)、高血圧、認識障害、記憶障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、緑内障または免疫疾患等が挙げられる。また、 11β -HSD2ノックアウトマウスでは、生後48時間以内に死亡したり、重度高血圧、低カリウム血症等を引き起こすことが報告されている。以上のことから、 11β -HSD1を選択的に阻害する化合物は、コルチゾールの過剰産生を抑制し、副作用の少ない上記疾患の予防および／または治療剤となり得ることが考えられる。
- [0003] 11β -HSD1阻害作用を有する化合物としては、一般式(a)
- [化1]



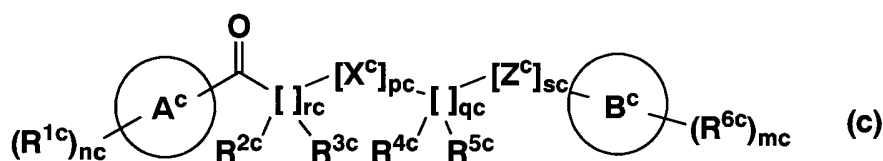
(式中、 T^a はアリール環またはヘテロアリール環等を表わし、 R^{1a} は水素原子またはC1-6アルキル基を表わし、 X^a は CH_2 またはCOを表わし、 Y^a は CH_2 、COまたは結合手を表わし、 B^a は水素原子、C1-6アルキルまたはジメチルアミノメチルを表わし、 R^{2a} はC1-6アルキル基、アジドまたはアリールチオ等を表わす。)で示される化合物(特許文献1参照)、一般式(b)

[0004] [化2]



(式中、 T^b はアリール環またはヘテロアリール環等を表わし、 R^{1b} は水素原子またはC1-6アルキル基を表わし、 A^{1b} および A^{2b} は窒素原子またはC-Z^bを表わし、Z^bはアリール環、ヘテロアリール環または $X^b-Y^b-R^{2b}$ を表わし、 X^b は CH_2 またはCOを表わし、 Y^b は CH_2 、COまたは結合手を表わし、 R^{2b} はC1-6アルキル基等を表す。)で示される化合物(特許文献2参照)、一般式(c)

[0005] [化3]

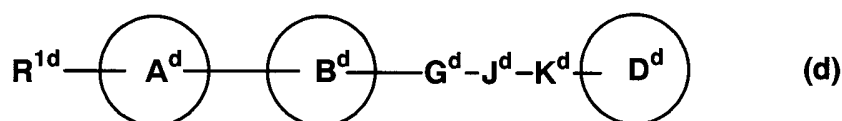


(式中、環 A^c はアリールまたはヘテロアリールを表わし、 R^{1c} はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ等を表わし、ncは0-3を表わし、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} および R^{5c} はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、アミノ等を表わし、 X^c および Z^c はそれぞれ独立して、 $-SO_2NR^{16c}-$ 、 $-NR^{16c}SO_2-$ を表わし、rcは1または2を表わし、qcは0または1を表わし、pcは0または1を表わし、scは0または1を表わし、環 B^c は炭素環または複素環を表わし、 R^{6c} はハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ等を表わし、mcは0-3を表わす。)で示さ

れる化合物(特許文献3参照)が開示されている。

[0006] また、一般式(d)

[化4]



(式中、 R^{1d} は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わし、環 A^d は R^{1d} 以外の置換基をさらに有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を有する環状基を表わし、環 B^d は置換基を有していてもよい環状基を表わし、環 A^d と結合手で結合し、 G^d は結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、 J^d は置換基を有していてもよい水素結合受容基を含有するスペーサー($-\text{SO}_2\text{NR}^{2d}-$ 、 $-\text{NR}^{2d}\text{SO}_2-$ 等(R^{2d} は、水素原子、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい環状基を表わす。))を表わし、 K^d は結合手または主鎖の原子数1～4個のスペーサーを表わし、環 D^d は J^d の置換基と一緒に環を形成していてもよい置換基を有していてもよい環状基を表わす。)で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが、ケモカインレセプター拮抗剤として有用であることが開示されている(特許文献4参照)。

特許文献1:国際公開第01/090090号パンフレット

特許文献2:国際公開第03/044000号パンフレット

特許文献3:国際公開第04/011410号パンフレット

特許文献4:国際公開第04/092136号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] II型糖尿病等の予防および／または治療剤は医薬品として有用であり、安全な11 β -HSD1阻害剤の開発が切望されている。

課題を解決するための手段

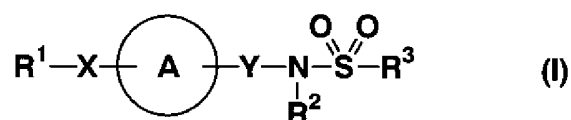
[0008] 本発明者らは、11 β -HSD1阻害作用を有する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物が、優れた11 β -HSD1阻害作用を有するこ

とを見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち本発明は、

1. 一般式(I)

[化5]



(式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい環状基を、XおよびYは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。なお、Yで示される主鎖の原子数1～8のスペーサー上の置換基は、 R^2 およびそれらが結合する原子と一緒に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ、

2. 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリダジン、または置換基を有していてもよいピペリジンである前記1記載の化合物、

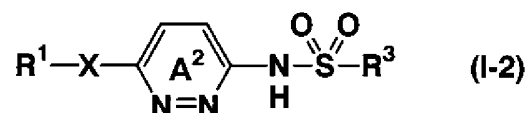
3. R^1 が置換基を有していてもよい5員または6員環状基である前記1記載の化合物、

4. R^2 が水素原子である前記1記載の化合物、

5. R^3 が置換基を有していてもよい芳香族環状基である前記1記載の化合物、

6. 一般式(I-2)

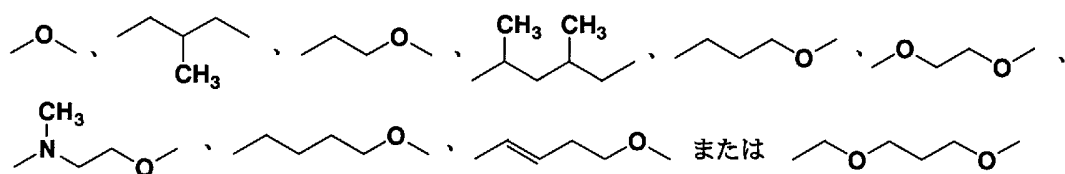
[化6]



(式中、環 A^2 はさらに置換基を有していてもよいピリダジン環を表わし、その他の記号は前記1記載と同じ意味を表わす。)で示される前記1記載の化合物、

7. Xがメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、

[化7]



である前記6記載の化合物、

8. R^1 が置換基を有していてもよい5-8員環状基であり、 R^3 が置換基を有していてもよい芳香族環状基である前記6記載の化合物、

9. 化合物が、3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジンを3-イル]ベンゼンスルホンアミド、N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジンを3-イル}-3-メチルベンゼンスルホンアミド、3-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジンを3-イル)ベンゼンスルホンアミド、N-(3-{1-[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]ピペリジンを4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミドまたはN-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジンを4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミドである前記1記載の化合物、

10. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

11. 11 β -HSD1阻害剤である前記10記載の医薬組成物、

12. 副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療剤である前記11記載の医薬組成物、

13. 副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患が代謝性疾患である前記12記載の医薬組成物、

14. 代謝性疾患が糖尿病である前記13記載の医薬組成物、

15. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとスルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン薬、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPAR作動薬、フィブラート系薬、JNK阻害薬および糖尿病合併症治療薬から選択される1種以上とを組み合わせるなる医薬、

16. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、また

はそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における 11β -HSD1を阻害する方法、

17. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療方法、

18. 11β -HSD1阻害剤を製造するための、前記1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用に関する。

発明の効果

[0010] 本発明化合物は、 11β -HSD1阻害作用を有するため、副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] R^1 、 R^2 および R^3 において、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、直鎖状または分枝状のC1-8脂肪族炭化水素基等が挙げられる。

[0012] 「直鎖状または分枝状のC1-8脂肪族炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル基等のC1-8アルキル基、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニルまたはオクタトリエニル基等のC2-8アルケニル基、あるいは例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニルまたはオクタトリイニル基等のC2-8アルキニル基等が挙げられる。

[0013] 環A、 R^1 、 R^2 および R^3 において、「置換基を有していてもよい環状基」における環状基としては、例えば、炭素環、または複素環が挙げられる。

[0014] 「炭素環」としては、「不飽和炭素環」または「飽和炭素環」が挙げられる。「飽和炭素環」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサ

ン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等の3-15員シクロアルカン;例えばパーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルアダマンタン等の7-15員二環または三環式飽和炭素環等の「3-15員飽和炭素環」が挙げられる。「不飽和炭素環」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等の3-8員シクロアルケン;例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン等の芳香族炭素環;例えばペンタレン、インデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタ-2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタ-2-エン等の7-15員二環または三環式不飽和炭素環等の「3-15員不飽和炭素環」等が挙げられる。

[0015] 「複素環」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれる1~7個のヘテロ原子を含んでもよい単環または多環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「3-15員不飽和単環または多環式複素環」、「3-15員飽和単環または多環式複素環」等が挙げられる。

[0016] 「3-15員不飽和単環または多環式複素環」としては例えば、5-15員芳香族複素環または3-15員不飽和非芳香族複素環が挙げられる。「5-15員芳香族複素環」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等の5または6員単環式芳香族複素環;例えば、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイ

ミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフエン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等の7-15員多環式芳香族複素環が挙げられる。「3-15員不飽和芳香族複素環」としては、例えば、アゼピン、ジアゼピン、ピラン、オキセピン、チオピラン、チエピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドリジン、ジチアナフタレン、キノリジン、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、ピロリン、イミダゾリン、2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベ

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

[0017] 前記「炭化水素基」または「環状基」は、下記第一群の(1)から(38)から選ばれた1～5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基

は同一または異なってもよい;

第一群:

(1)置換基を有していてもよい炭化水素基(該「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。)、(2)置換基を有していてもよい炭素環基(該「炭素環」は、前記の「炭素環」と同じ意味を表わす。)、(3)置換基を有していてもよい複素環基(該「複素環」は、前記の「複素環」と同じ意味を表わす。)、(4)アミノ基、(5)置換基を有していてもよいC1-10アシルアミノ基(例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等)、(6)置換基で置換された第1または第2アミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ等)、(7)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、(8)置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、(9)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(10)置換基を有していてもよいフェニルスルホニル基、(11)ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、(12)カルボキシ基、(13)シアノ基、(14)ニトロ基、(15)オキシ基、(16)チオキシ基、(17)水酸基、(18)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシ基、(19)置換基を有していてもよいC3-8シクロアルコキシ基、(20)置換基を有していてもよいフェノキシ基、(21)メルカプト基、(22)置換基を有していてもよいC1-8アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ基、ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)、(23)置換基を有していてもよいフェニルチオ基(例えば4-クロロフェニルチオ等)、(24)カルバモイル基、(25)置換基で置換されたアミノカルボニル基(例えば、N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等)、(26)スルファモイル基、(27)置換基で置換されたアミノスルホニル基(例えば、メチルアミノスルホニル等)、(28)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブト

キシカルボニル等)、(29)スルホ基($-\text{SO}_3\text{H}$)、(30)スルフィノ基、(31)ホスホノ基、(32)アミジノ基、(33)イミノ基、(34) $-\text{B}(\text{OH})_2$ 基、(35)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルフィニル基、(36)置換基を有していてもよいC1-10アシル基、(37)ヒドロキシイミノ基、(38)C1-8アルキルオキシイミノ基(例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等)。

前記(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい炭素環基、(3)置換基を有していてもよい複素環基、(5)置換基を有していてもよいC1-6アシルアミノ基、(7)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニルアミノ基、(8)置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、(9)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニル基、(10)置換基を有していてもよいフェニルスルホニル基、(18)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシ基、(19)置換基を有していてもよいC3-8シクロアルコキシ基、(20)置換基を有していてもよいフェノキシ基、(22)置換基を有していてもよいC1-8アルキルチオ基、(23)置換基を有していてもよいフェニルチオ基、(28)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシカルボニル基、(35)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルフィニル基、および(36)置換基を有していてもよいC1-10アシル基における「置換基」としては、例えば、下記第二群から選ばれる置換基が挙げられる；

[0018] 第二群：

置換基(例えば、C1-8アルキル基(該「C1-8アルキル基」は前記と同じ意味を表わす。)、フェニル基、アミノ基、C1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)で置換された第1または第2アミノ基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、メキシ基、フェノキシ基、オキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチルオキシ基、カルバモイル基等)で置換されていてもよい炭化水素基(該「炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。)、置換基(例えば、C1-8アルキル基(該「C1-8アルキル基」は前記と同じ意味を表わす。)、フェニル基、アミノ基、C1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)で置換された第1または第2アミノ基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、メキシ基、フェノキシ基、オキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アセチル

オキシ基、カルバモイル基等)で置換されていてもよい環状基(該「環状基」は前記と同じ意味を表わす。)、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチルアミノ基、スルホ基、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、水酸基、メキシ基、アセチル基、メキシカルボニル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメキシ基等。

該第二群に挙げられた置換基は、置換可能な位置に1~5個置換していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっているもよい。

前記(6)置換基で置換された第1または第2アミノ基、(25)置換基で置換されたアミノカルボニル基、および(27)置換基で置換されたアミノスルホニル基における「置換基」としては、例えば、前記の(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい炭素環基または(3)置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの置換基はアミノ基の1または2個の水素原子と置換されていてもよい。置換基が2個の場合、それぞれの基は同一または異なっているもよい。

前記(5)置換基を有していてもよいC1-10アシルアミノ基、および(36)置換基を有していてもよいC1-10アシル基における「C1-10アシル」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルまたはピバロイル等のC1-10アルカノイル、例えば、ベンゾイル、フェニルメチルカルボニルまたは2-フェニルエチルカルボニル等のC6-10芳香族炭素環カルボニル等が挙げられる。

[0019] 前記(7)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニルアミノ基、(9)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルホニル基、(22)置換基を有していてもよいC1-8アルキルチオ基、(35)置換基を有していてもよいC1-8アルキルスルフィニル基、および(38)C1-8アルキルオキシイミノ基における「C1-8アルキル」は、前記「直鎖状または分枝状のC1-8脂肪族炭化水素基」における「C1-8アルキル基」と同じ意味を表わす。

[0020] 前記(18)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシ基、および(28)置換基を有していてもよいC1-8アルコキシカルボニル基における「C1-8アルコキシ」としては、例えばメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec

ーブトキシ、tert-ブトキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシまたは2-プロペニルオキシ等が挙げられる。

[0021] 前記(19)置換基を有していてもよいC3-8シクロアルコキシ基における「C3-8シクロアルコキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシまたはシクロオクチルオキシ等が挙げられる。

[0022] 環Aにおける「環状基」として好ましくは、例えば、6-8員環状基(例えば、6-8員炭素環または6-8員複素環等)等が挙げられ、さらに好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリダジン、ピペリジン等の6員炭素環または6員複素環が挙げられる。

R¹として好ましくは、例えば置換基を有していてもよい5-8員環状基が挙げられ、さらに好ましくは、例えば置換基を有していてもよい5員または6員環状基(例えば、5員または6員炭素環、または5員または6員複素環等)が挙げられる。「5員または6員環状基」としてさらに好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピリジンまたはチオフェン環等が挙げられる。

[0023] R²として好ましくは、例えば水素原子またはC1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等)が挙げられ、さらに好ましくは、水素原子が挙げられる。

R³として好ましくは、例えば、置換基(例えば、前記第二群で挙げられた置換基)を有していてもよいC1-4アルキル基(例えば、メチル、エチル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、ベンジル、7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イルメチル等)、置換基(例えば、前記第二群で挙げられた置換基)を有していてもよいC1-4アルケニル基(例えば、フェニルエテニル基等)、置換基(例えば、前記第一群で挙げられた置換基)を有していてもよい芳香族環状基(例えば、芳香族炭素環または芳香族複素環等)等が挙げられ、さらに好ましくは置換基を有していてもよい芳香族環状基が挙げられる。「芳香族環状基」としてさらに好ましくは、例えば、ベンゼン、ナフタレン、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾールまたはチアジアゾール環等が挙げられる。

[0024] XまたはYで示される「主鎖の原子数1-8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1-8

個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。「主鎖の原子数1~8のスペーサー」としては、例えば、置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい窒素原子($-\text{NH}-$ 、 $=\text{N}-$)、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{置換基を有していてもよい炭素環})-$ および $-(\text{置換基を有していてもよい複素環})-$ 基等から任意に選ばれる1~8個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1~8の二価基等が挙げられる。「二価の脂肪族炭化水素基」としては、例えばC1-8アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン等)、C2-8アルケニレン基(例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ペンタジエニレン、ヘキセニレン、ヘキサジエニレン、ヘプテニレン、ヘプタジエニレン、オクテニレン、オクタジエニレン等)またはC2-8アルキニレン基(例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ブタジイニレン、ペンチニレン、ペンタジイニレン、ヘキシニレン、ヘキサジイニレン、ヘプチニレン、ヘプタジイニレン、オクチニレン、オクタジイニレン等)等が挙げられる。「炭素環」および「複素環」は、それぞれ前記の「炭素環」および「複素環」と同じ意味を表わす。置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい炭素環、置換基を有していてもよい複素環における「置換基」としては、例えば、前記の第1群で挙げられた置換基等が挙げられる。置換基を有していてもよい窒素原子における「置換基」としては、前記第1群の(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい炭素環基または(3)置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。

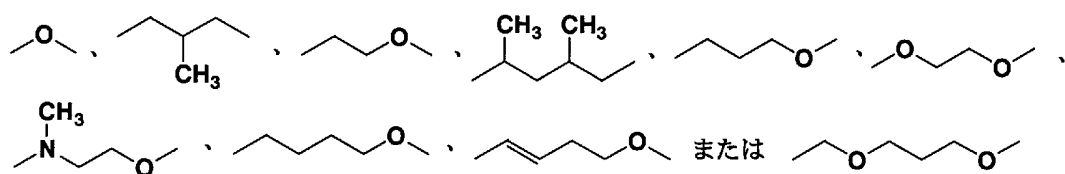
[0025] Yで示される主鎖の原子数1~8のスペーサー上の置換基は、 R^2 およびそれらが結合する原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。この「含窒素複素環」としては、例えば、5-8員単環式含窒素複素環等が挙げられる。この「5-8員単環式含窒素複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラ

ジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン環等の5-8員不飽和単環式含窒素複素環、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等の5-8員飽和単環式含窒素複素環等が挙げられ、好ましくは、5または6員含窒素複素環が挙げられる。さらに好ましくは、ピペラジン等が挙げられる。

[0026] また、該「含窒素複素環」は置換可能な位置に、1~5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっている。該置換基としては、前記の第一群の置換基が挙げられる。

Xとして好ましくは、例えば、結合手、または置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい窒素原子および-O-基等から選ばれる1~6個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1~6の二価基等が挙げられる。主鎖の原子数1~6の二価基として、具体的には、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、

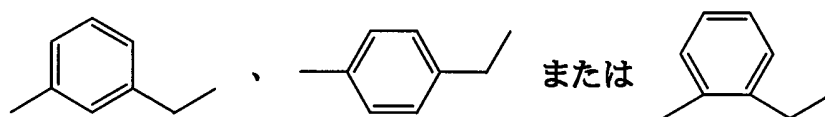
[化8]



等が挙げられる。

- [0027] Yとして好ましくは、例えば、結合手、または置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい窒素原子およびー(置換基を有していてもよい炭素環)ー基等から任意に選ばれる1～6個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～6の二価基等が挙げられる。さらに好ましくは、結合手、

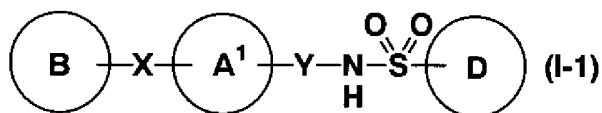
[化9]



等が挙げられる。より好ましくは結合手が挙げられる。

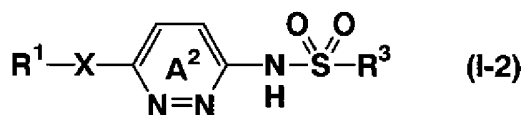
- [0028] 一般式(I)で示される化合物中、好ましい化合物としては、一般式(I-1)

[化10]



(式中、環 A^1 はさらに置換基を有していてもよい6～8員環状基を、環Bはさらに置換基を有していてもよい5～8員環状基を、環Dはさらに置換基を有していてもよい芳香族環状基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-2)

- [0029] [化11]



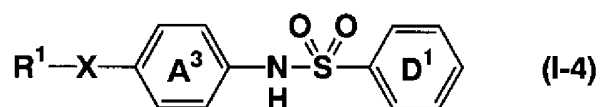
(式中、環 A^2 はさらに置換基を有していてもよいピリダジン環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-3)

- [0030] [化12]



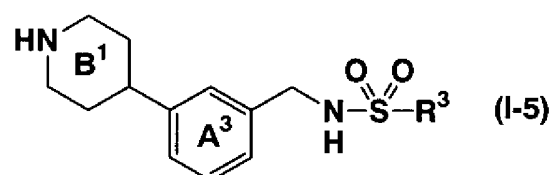
(式中、環Eは、さらに置換基を有していてもよい5-8員飽和単環式含窒素複素環を、Wは炭素原子または窒素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-4)

[0031] [化13]



(式中、環A³は、さらに置換基を有していてもよいベンゼン環を、環D¹はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-5)

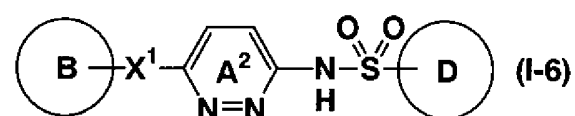
[0032] [化14]



(式中、環B¹はさらに置換基を有していてもよいピペリジン環を表わす。なお、該置換基は環B¹の-NH-の窒素原子に結合していてもよく、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等が挙げられる。

[0033] さらに好ましい化合物としては、一般式(I-6)

[化15]



(式中、X¹は結合手、または置換基を有していてもよい二価の脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい窒素原子および-O-基等から選ばれる1-6個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1-6の二価基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物等が挙げられる。

- [0034] 環A¹の「置換基を有していてもよい6－8員環状基」における「6－8員環状基」としては6－8員炭素環または6－8員複素環が挙げられ、好ましくは、例えば、シクロヘキサン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピペリジンまたはピペラジン環等が挙げられる。さらに好ましくは、ベンゼン、ピリダジンまたはピペリジン等が挙げられる。
- [0035] 環Bの「置換基を有していてもよい5－8員環状基」における「5－8員環状基」としては5－8員炭素環、または5－8員複素環が挙げられ、好ましくは、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、ピラン、チオピラン、オキサゾール、チアゾール、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、ピラゾリン、ピロリジン、イミダゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、モルホリンまたはチオモルホリン環等が挙げられる。さらに好ましくは5員または6員環状基が挙げられ、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピリジンまたはチオフェン等が挙げられる。
- [0036] 環Dで示される「置換基を有していてもよい芳香族環状基」における「芳香族環状基」としては芳香族炭素環または芳香族複素環が挙げられ、好ましくは、例えば、ベンゼン、ナフタレン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、インドール、イソインドール、ベンゾフランまたはベンゾチオフェン等が挙げられる。さらに好ましくは、ベンゼン、ナフタレン、チオフェン、ベンゾチオフェンまたはピリジン等が挙げられる。
- [0037] [化16]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される基は、Yで示される主鎖の原子数1～8のスペーサー上の置換基が、R²およびそれらが結合する原子と一緒に形成される、置換基を有していてもよい5－8員飽和単環式含窒素複素環

の二価基を表わす。

- [0038] 環A¹、環A²、環A³、環B、環B¹、環D、環D¹または環Eは、前記第一群から選ばれた1～5個の置換基を有していてもよく、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なっているもよい。

環A³の置換基として好ましくは、カルバモイル基が挙げられる。

- [0039] 本発明の具体的に好ましい化合物としては、例えば、1-[(2, 4-ジクロロ-3-メチルフェニル)スルホニル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(CAS登録番号:325812-17-7)、1-[4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(フェニルスルホニル)ピペラジン(CAS登録番号:346459-18-5)、1-(2-クロロ-6-ニトロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:333425-22-2)、4-[4-(2-ナフチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-1H-インドール(CAS登録番号:256458-67-0)、1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:347354-94-3)、1-(2-フルオロフェニル)-4-[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:496016-02-5)、1-(2-メチルフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:83863-41-6)または1-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン(CAS登録番号:289661-66-1)等が挙げられる。

また、実施例に挙げられた化合物はすべて好ましい。

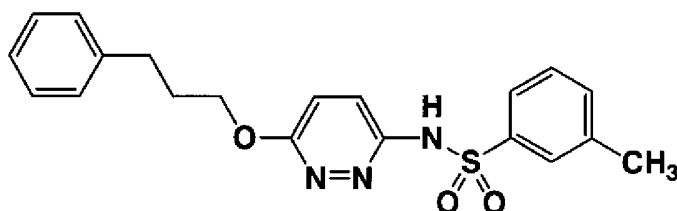
- [0040] なかでも、好ましい化合物としては、3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物2)、N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル}-3-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物2-1)、3-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物2-2)、N-(3-{1-[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル})-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-12)、N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-71)、1-(2-フルオロフェニル)-4-[(4-イソプロピルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:496

016-02-5)、1-(2-メチルフェニル)-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン(CAS登録番号:83863-41-6)等が挙げられる。

[0041] 本発明化合物の命名について以下に示す。

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

[化17]



で示される化合物は、3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミドと命名された。

[0042] [異性体]

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

また、本発明における光学活性な化合物は、100%純粋なものだけでなく、50%

未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

[0043] [塩および溶媒和物]

一般式(I)で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は、毒性の少ない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、例えば、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム、リチウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩(テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等)、有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩、酸付加物塩(無機酸塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等)または有機酸塩(酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等)等)が挙げられる。

さらに塩には、四級アンモニウム塩も含まれる。四級アンモニウム塩とは、一般式(I)で示される化合物の窒素原子が、 R^0 基によって四級化されたものを表わす。 R^0 基は、C1-8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1-8アルキル基を表わす。

一般式(I)で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ(土類)金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の溶媒和物に変換することができる。

[0044] [プロドラッグ]

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式(I)で示

される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式(I)で示される化合物は同位元素(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等で標識されていてもよい。

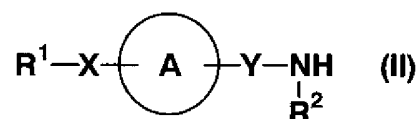
[0045] [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、実施例に記載した方法あるいは、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで製造することができる。

なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式(I)で示される化合物の塩として記載したものが用いられる。

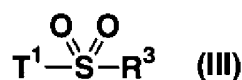
[0046] 一般式(I)で示される化合物は、例えば、一般式(II)

[化18]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(III)

[化19]



(式中、 T^1 は水酸基またはハロゲン原子を表わし、 R^3 は前記と同じ意味を表わす。ただし、 T^1 または R^3 に含まれ得るカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をスルホンアミド化に付し、必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

[0047] スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等)と約 -20°C ～還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基(ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下、有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アミンと約 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

[0048] 保護基の脱保護反応は、自体公知の方法、例えばT.W.Greene, Protective

Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法またはこれらの方法に準じた方法により行われる。例えば、カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、(2)酸性条件下での脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリル基の脱保護反応、(5)金属を用いた脱保護反応、または(6)金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

[0049] これらの方法を具体的に説明すると、

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

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

(3)加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、約0～200℃の温度で行なわれる。

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

(5)金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒(酢酸、pH約4.2～7.2の緩衝

液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、約0～40℃の温度で行なわれる。

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

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

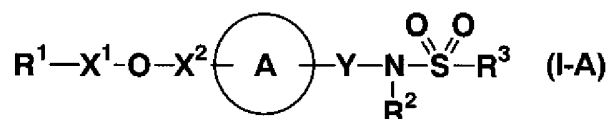
[0050] カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基またはフェナシル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基または2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Bpoc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基または2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メキシベンジル基、メキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基またはアセチル

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

[0051] その他の出発原料は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

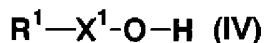
一般式(I)で示される化合物中、X中に—O—を含む化合物、すなわち一般式(I-A)

[化20]



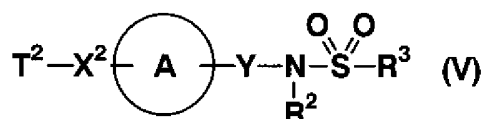
(式中、X¹およびX²はそれぞれ独立して結合手、または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表わすが、X¹およびX²で示されるスペーサーの主鎖の原子数の和は7以下である。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物は、一般式(IV)

[化21]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(V)

[化22]



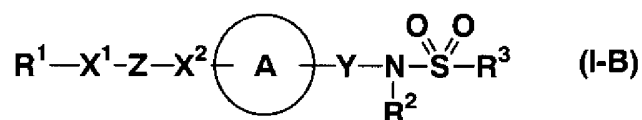
(式中、 T^2 は水酸基または脱離基(ハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物をエーテル反応に付し、所望により脱保護反応に付すことによって製造される。

- [0052] このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル t-ブチル エーテル等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)もしくは炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、約0~100℃で反応させることにより行なわれる。または、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、相当するアルコール化合物と約0~60℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

- [0053] 一般式(I)で示される化合物中、X中に置換基を有していてもよい窒素原子、-S-または-CO-を含む化合物、すなわち一般式(I-B)

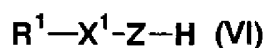
[化23]



(式中、Zは置換基を有していてもよい窒素原子、硫黄原子またはカルボニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキ

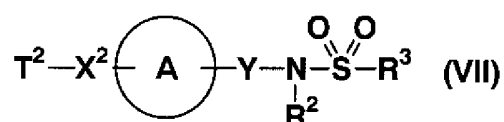
シル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物は、一般式(VI)

[化24]



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(VII)

[化25]



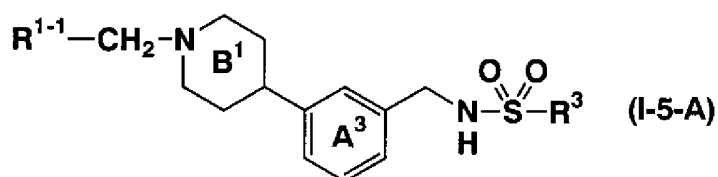
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、各基に含まれ得るカルボキシシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を以下の反応に付し、所望により脱保護反応に付すことによって製造される。

- [0054] この反応は公知であり、例えば有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウム等)、もしくは炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、約0~100℃で反応させることにより行なわれる。

脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

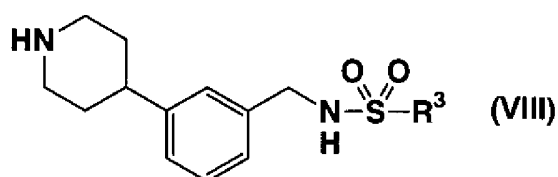
- [0055] 一般式(I-5)で示される化合物中、環B¹のピペリジン環と隣接する基が-CH₂-である化合物、すなわち一般式(I-5-A)

[化26]



(式中、 R^{1-1} は水素原子、前記第二群から選択される基、または前記第二群から選択される置換基を有していてもよいC1-7脂肪族炭化水素基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(VIII)

[化27]



(式中、 R^3 は前記と同じ意味を表わす。ただし、 R^3 に含まれ得るカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物と、一般式(IX)

[化28]



(式中、 R^{1-1} は前記と同じ意味を表わす。ただし、 R^{1-1} に含まれ得るカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、所望により脱保護反応に付すことによって製造される。

[0056] 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒(ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸およびこれらの混合物等)中、還元剤(水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下、約0~40℃の温度で行なわれる。

脱保護反応は、前記した方法によって行なわれる。

[0057] 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to

Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

その他の出発原料または試薬として用いる化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載された方法等を組み合わせて用いることで容易に製造することができる。

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

[0058] 本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

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

[0059] [毒性]

一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ（以下、これらを本発明化合物ということがある。）の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

[0060] [医薬品への適応]

本発明化合物は、11 β -HSD1阻害作用を有するため、副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患、例えば、代謝性疾患（例えば、糖尿病（例えば、II型糖尿病等）、耐糖能異常、高血糖症、インスリン抵抗性、高インスリン血症、脂質代謝異常、脂肪肝、異脂肪血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高LDL-コレステロール血症、低HDL-コレステロール血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症、シンドロームX、メタボリックシンドローム、クッシング症候群、骨粗鬆症等）、高血圧、認識障害、記憶

障害、鬱病、不安症、痴呆症、アルツハイマー病、緑内障、免疫疾患等に対する予防および／または治療に有用であると考えられる。

[0061] 例えば、本発明化合物が代謝改善作用を有することは以下の実験によって確認することができる。

＜ob/obマウスを用いた血糖および脂質代謝改善作用の検討＞

雄性ob/obマウス(B6・V-Lep^{ob}/J)を7週齢で入荷後、個別ケージにて1から5週間の予備飼育を実施する。予備飼育および試験期間中は、固形飼料および上水道水を給水瓶から自由摂取させる。投薬開始前日 (Day0)、体重を測定し、尾静脈から採血後、血糖値を測定する。血糖値および体重を指標に層別無作為化法による群分けを行ない、1群あたり5ないし6匹を割り付け、翌日 (Day1) から被検化合物の投薬を開始する。投薬は、例えば、被検化合物を媒体に懸濁あるいは溶解後、強制経口、混餌または腹腔内に投与することで実施する。対照群には、媒体を投与する。投与用量および回数は、被験化合物の作用強度により適宜増減させる。本糖尿病モデルでの有効性評価は、体重、血糖値、インスリン値および血中トリグリセライド等を指標として実施する。例えば、投薬開始から4日後 (Day4) ないし7日後 (Day7) に、これらの指標を測定し、本モデルでの有効性評価を実施する。

[0062] 本発明化合物は、1) 該本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2) 該本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3) 該本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

[0063] 本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0064] 該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド (DNA、RNA、遺伝子)、アンチセンス、RNA干渉、デコイ、抗体であ

るか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は以下に示す同種群および異種群から任意に選択される1種または2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- [0065] 糖尿病の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、スルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン薬、DPP(ジペプチジルペプチダーゼ)4阻害薬、GLP-1(グルカゴン様ペプチド1)受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPAR(peroxisome proliferator-activated receptor)作動薬、フィブラート系薬、JNK(c-jun N-terminal kinase)阻害薬または糖尿病合併症治療薬等が挙げられる。
- [0066] スルフォニル尿素系血糖降下薬としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミドまたはグリメピリド等が挙げられる。ビグアナイド系薬としては、例えば、塩酸ブフォルミンまたは塩酸メトフォルミン等が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボースまたはボグリボース等が挙げられる。速効型インスリン分泌促進薬としては、例えば、ナテグリニドまたはレパグリニド等が挙げられる。DPP4阻害薬としては、例えば、NVP-DPP728AまたはMK-431等が挙げられる。GLP-1受容体作動薬としては例えば、エキセンディン(exendin)4等が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335またはCP-331648等が挙げられる。PPAR作動薬としては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾンまたはマレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。フィブラート系薬としては、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、

ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラートまたはシンフィブラート等が挙げられる。糖尿病合併症治療薬としては、例えば、エパルレストアット、ゼナレストアット、フィダレストアット、ゾボルレストアット、AS-3201またはSG-210等が挙げられる。

[0067] 高脂血症の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) 阻害薬、HMG-CoA (Hydromethylglutaryl co-enzyme A) 還元酵素阻害薬、スクアレンシンセターゼ阻害薬、フィブラート系薬(フィブリン酸誘導体)、ACAT(アシルCoA:コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ)阻害薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸吸収阻害薬、回腸Na⁺/胆汁酸共輸送体 (ileal Na⁺/bile acid transporter; IBAT) 阻害薬、LDL受容体活性化薬・発現増強薬、腭リパーゼ阻害薬、プロブコール製剤、ニコチン酸製剤、コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬、PPAR作動薬、その他の抗高コレステロール血症治療薬等が挙げられる。

[0068] MTP阻害薬としては、例えば、BMS-201038、BMS-212122、BMS-200150、GW-328713またはR-103757等が挙げられる。HMG-CoA還元酵素阻害剤としては、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンまたはシンバスタチン等が挙げられる。ACAT阻害剤としては、例えば、F-12511、F-1394、CI-1011またはメリナミド等が挙げられる。スクアレンシンセターゼ阻害剤としては、例えば、TAK-475等が挙げられる。フィブラート系薬としては、例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラートまたはシンフィブラート等が挙げられる。ACAT阻害薬としては、例えば、CI-1011、FCE27677またはRP73163等が挙げられる。コレステロール吸収阻害薬としては、例えば、エゼチマイブまたはソイステロール等が挙げられる。胆汁酸吸収阻害薬として、例えば、コレステラミン、コレセバラムまたはコレステミド等が挙げられる。LDL受容体活性化薬・発現増強薬としては、例えば、MD-700またはLY295427等が挙げられる。腭リパーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げられる。PPAR作動薬としては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾンまたはマレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。

[0069] 肥満の予防および／または治療に用いるものとしては、例えば、食欲抑制薬、腭リ

パーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPAR作動薬、セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬またはカンナビノイド受容体拮抗薬等が挙げられる。

[0070] 食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、マジンドール、アンフェタミンまたはメタンフェタミン等が挙げられる。腓リパーゼ阻害薬としては、例えば、オーリスタット等が挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-210285、CP-331679、KUL-1248、LY-362884、L-750335またはCP-331648等が挙げられる。PPAR作動薬としては、例えば、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾンまたはマレイン酸ロシグリタゾン等が挙げられる。セロトニン・ノルエピネフリン・ドパミン再取込阻害薬としては、例えば、シブトラミン等が挙げられる。カンナビノイド受容体拮抗薬としては、例えば、リモナバン等が挙げられる。

[0071] また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0072] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、約100 μ gから約1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、約50 μ gから約500mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

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

[0073] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を含有してなる医薬組成物を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

[0074] 経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプ

セル等が挙げられる。

- [0075] このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収され得る物質のカプセルも包含される。
- [0076] 経口投与のための内服液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含まれる。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。
- [0077] 非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。
- [0078] 軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル(例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)、ロウ類(例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等)、界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等

)、高級アルコール(例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例えば、ジメチルポリシロキサン等)、炭化水素類(例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等)、グリコール類(例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0079] ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0080] クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0081] 湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば

、増粘剤(例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等)、湿潤剤(例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等)、充填剤(例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等)、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0082] 貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0083] リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール(例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0084] 噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。

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

無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- [0085] 非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- [0086] 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤、噴射剤（例えば、フレオン、クロロフルオロカーボン等）等を必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器(例えば、アトマイザー、ネブライザー等)が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[0087] 以下、本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0088] クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRは¹H NMRの測定値である。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示す。

MSは特に記載していなければESI(エレクトロスプレーイオン)法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行なった。

HPLCの条件は、以下の通りである。

使用機器: Waters LC/MS

カラム: Xterra(登録商標) MS C₁₈ 5 μm, 4.6x50mm I.D.

流速: 3 mL/min

溶媒: A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

[表1]

Time (min)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

[0089] 実施例1:N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物1)

アルゴン雰囲気下、3-メチルベンゼンスルホンアミド(770 mg)および3, 6-ジクロロピリダジン(445 mg)のジメチルスルホキシド(3 mL)溶液に、炭酸カリウム(1.25 g)を加え、120℃で3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(696 mg)を得た。

TLC:Rf 0.38(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.37-2.45(m, 3 H), 7.29-7.47(m, 4 H), 7.65-7.77(m, 2 H), 9.80-11.06(m, 1 H)。

[0090] 実施例1(1)～実施例1(3)

3-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに相当するスルホンアミド化合物を用いて、実施例1と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例1(1):N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物1-1)

TLC:Rf 0.44(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 10.38(br. s, 1 H), 7.82(d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.48(d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.36(d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.29(d, J=8.4 Hz, 2 H), 2.40(s, 3 H)。

実施例1(2):N-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物1-2)

TLC:Rf 0.26(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2);

NMR(CDCl₃): δ 8.05(d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.45(d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.31(m, 4 H), 4.84(br. s, 1 H), 2.71(s, 3 H)。

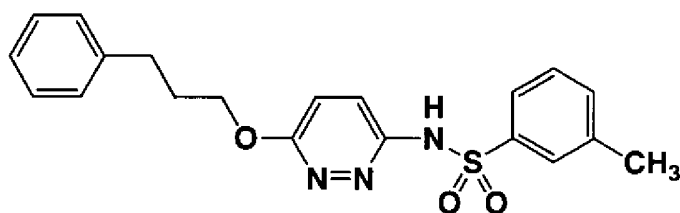
実施例1(3):N-(6-クロロピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物1-3)

TLC:Rf 0.34(n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.00-7.90(m, 2 H), 7.57(m, 1 H), 7.55-7.45(m, 3 H), 7.37(d, J=9.6 Hz, 1 H), 5.40-4.80(br. s, 1 H)。

[0091] 実施例2:3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物2)

[化29]



アルゴン雰囲気下、3-フェニル-1-プロパノール(98 mg)のジオキサン(1 mL)溶液に、t-ブトキシカリウム(163 mg)を加え、攪拌した。化合物1(170 mg)のジオキサン(1 mL)溶液に、100℃で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3→1:2)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(149 mg)を得た。

TLC:Rf 0.27(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.02-2.15(m, 2 H), 2.40(s, 3 H), 2.69-2.81(m, 2 H), 4.21(t, J=6.40 Hz, 2 H), 6.98(d, J=9.70 Hz, 1 H), 7.08-7.43(m, 8 H), 7.66-7.82(m, 2 H), 11.25-11.68(m, 1 H)。

[0092] 実施例2(1)および実施例2(2)

3-フェニル-1-プロパノールの代わりに相当するアルコール化合物を用いて、実施例1と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例2(1): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジンを3-イル}-3-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物2-1)

TLC: R_f 0.19 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.00-2.12 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 3.59 (t, J=6.04 Hz, 2 H), 4.31 (t, J=6.31 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.94 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 7.19-7.43 (m, 7 H), 7.69-7.83 (m, 2 H), 11.21-11.91 (m, 1 H)。

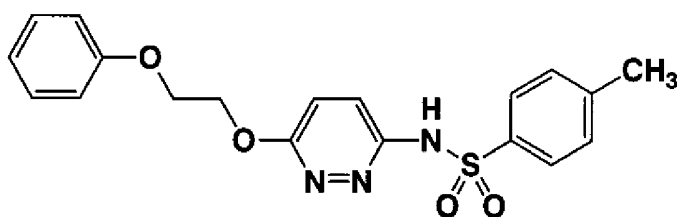
実施例2(2): 3-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジンを3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物2-2)

TLC: R_f 0.21 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1);

NMR(CDCl₃): δ 2.40 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 3.73 (t, J=5.76 Hz, 2 H), 4.42 (t, J=5.76 Hz, 2 H), 6.72-7.02 (m, 2 H), 6.95 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=9.70 Hz, 1 H), 7.20-7.44 (m, 5 H), 7.68-7.83 (m, 2 H), 10.93-11.97 (m, 1 H)。

[0093] 実施例3: 4-メチル-N-[6-(2-フェノキシエトキシ)ピリダジンを3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3)

[化30]



Wang樹脂(アルゴノートテクノロジー社製、カタログ番号: 800296、3.28 g、3.47 mmol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)懸濁液に、化合物1-1(1.48 g)、トリフェニルホスフィン(1.37 g)およびジエチルアゾジカルボン酸(2.2Mトルエン溶液、2.37 mL)を、アルゴン雰囲気下、-78℃で順次加えた。反応液を室温で16時間攪拌した後、ろ過した。ろ取した樹脂をテトラヒドロフラン(50 mL)で3回、塩化メチレン(50 mL)で4回洗浄した後、減圧下室温で終夜乾燥し、樹脂(4.02 g)を得た。得られた樹脂(300

mg)を無水1, 4-ジオキサン(5 mL)で洗浄した後、無水1, 4-ジオキサン(5 mL)に懸濁した。この懸濁液に2-フェノキシエタノール(0.647 mL)を加えた後、アルゴン雰囲気下、室温でn-ブチルリチウム(1.59 M ヘキサン溶液、2.43 mL)を加えた。反応液を100℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ろ過した。ろ取した樹脂を1, 4-ジオキサン(5 mL)で2回、メタノール(5 mL)で3回、塩化メチレン(5 mL)で4回洗浄した。得られた樹脂をトリフルオロ酢酸(50% 1, 2-ジクロロエタン溶液、5 mL)に懸濁した。この懸濁液を室温で1時間攪拌した後、ろ過した。ろ取した樹脂を1, 2-ジクロロエタン(5 mL)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(67 mg)を得た。

TLC:Rf 0.78(クロロホルム:メタノール=10:1);

HPLC保持時間:3.74分;MS(ESI, Pos. 20 V):386(M + H)⁺。

[0094] 実施例3(1)～実施例3(39)

化合物1-1またはその代わりに化合物1、化合物1-2または化合物1-3を、2-フェノキシエタノールまたはその代わりに目的物に相当するアルコール化合物を用いて、実施例3と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例3(1):4-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物3-1)

HPLC保持時間:3.27分;MS(ESI, Pos. 20 V):399(M + H)⁺。

実施例3(2):2-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物3-2)

HPLC保持時間:3.21分;MS(ESI, Pos. 20 V):399(M + H)⁺。

実施例3(3):N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(化合物3-3)

HPLC保持時間:3.12分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(4):N-{6-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]ピリダジン-3-イル}-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-4)

HPLC保持時間:3.13分;MS(ESI, Pos. 20 V):388(M + H)⁺。

実施例3(5):N-{6-[2-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)エトキシ]

]ピリダジン-3-イル}-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-5)

HPLC保持時間:3.13分;MS(ESI, Pos. 20 V):388(M+H)⁺。

[0095] 実施例3(6):3-メチル-N-[6-(2-フェノキシエトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-6)

HPLC保持時間:3.73分;MS(ESI, Pos. 20 V):386(M+H)⁺。

実施例3(7):2-メチル-N-[6-(2-フェノキシエトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-7)

HPLC保持時間:3.73分;MS(ESI, Pos. 20 V):386(M+H)⁺。

実施例3(8):N-[6-(2-フェノキシエトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-8)

HPLC保持時間:3.63分;MS(ESI, Pos. 20 V):372(M+H)⁺。

実施例3(9):4-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-9)

HPLC保持時間:3.90分;MS(ESI, Pos. 20 V):384(M+H)⁺。

実施例3(10):2-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-10)

HPLC保持時間:3.91分;MS(ESI, Pos. 20 V):384(M+H)⁺。

[0096] 実施例3(11):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-11)

HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):370(M+H)⁺。

実施例3(12):N-[6-(ブタ-3-エニルオキシ)ピリダジン-3-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-12)

HPLC保持時間:3.62分;MS(ESI, Pos. 20 V):320(M+H)⁺。

実施例3(13):4-メチル-N-[6-(4-フェニルブトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-13)

HPLC保持時間:4.01分;MS(ESI, Pos. 20 V):398(M+H)⁺。

実施例3(14):3-メチル-N-[6-(4-フェニルブトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-14)

HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):398(M + H)⁺。

実施例3(15):2-メチル-N-[6-(4-フェニルブトキシ)ピリダジン-3-イル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物3-15)

HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):398(M + H)⁺。

[0097] 実施例3(16):N-[6-(4-フェニルブトキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスル
ホンアミド(化合物3-16)

HPLC保持時間:3.91分;MS(ESI, Pos. 20 V):384(M + H)⁺。

実施例3(17):4-メチル-N-[6-(2-チエン-2-イルエトキシ)ピリダジン-3
-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-17)

HPLC保持時間:3.78分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(18):3-メチル-N-[6-(2-チエン-2-イルエトキシ)ピリダジン-3
-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-18)

HPLC保持時間:3.78分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(19):2-メチル-N-[6-(2-チエン-2-イルエトキシ)ピリダジン-3
-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-19)

HPLC保持時間:3.78分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(20):N-[6-(2-チエン-2-イルエトキシ)ピリダジン-3-イル]ベン
ゼンスルホンアミド(化合物3-20)

HPLC保持時間:3.69分;MS(ESI, Pos. 20 V):362(M + H)⁺。

[0098] 実施例3(21):4-メチル-N-[6-(3-ピリジン-3-イルプロポキシ)ピリダジン
-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-21)

HPLC保持時間:3.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(22):2-メチル-N-[6-(3-ピリジン-3-イルプロポキシ)ピリダジン
-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-22)

HPLC保持時間:3.01分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(23):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル}-
4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-23)

HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):414(M + H)⁺。

実施例3(24):N-[6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-24)

HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):414(M + H)⁺。

実施例3(25):N-[6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-25)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):400(M + H)⁺。

[0099] 実施例3(26):4-メチル-N-[6-(3-ピリジン-2-イルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-26)

HPLC保持時間:2.98分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(27):3-メチル-N-[6-(3-ピリジン-2-イルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-27)

HPLC保持時間:2.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(28):2-メチル-N-[6-(3-ピリジン-2-イルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-28)

HPLC保持時間:2.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例3(29):N-[6-(1-エチルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-29)

HPLC保持時間:3.83分;MS(ESI, Pos. 20 V):336(M + H)⁺。

実施例3(30):N-[6-(2-シクロペンチルエトキシ)ピリダジン-3-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-30)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):362(M + H)⁺。

[0100] 実施例3(31):N-[6-(2-シクロペンチルエトキシ)ピリダジン-3-イル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-31)

HPLC保持時間:4.05分;MS(ESI, Pos. 20 V):362(M + H)⁺。

実施例3(32):N-[6-(2-シクロヘキシルエトキシ)ピリダジン-3-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-32)

HPLC保持時間:4.16分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(33):N-[6-(2-シクロヘキシルエトキシ)ピリダジン-3-イル]-3-メ

チルベンゼンスルホンアミド(化合物3-33)

HPLC保持時間:4.18分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(34):N-[6-(2-シクロヘキシルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物3-34)

HPLC保持時間:4.18分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

実施例3(35):N-[6-(2-シクロヘキシルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-35)

HPLC保持時間:4.06分;MS(ESI, Pos. 20 V):362(M + H)⁺。

[0101] 実施例3(36):4-メチル-N-[6-(2-フェニルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-36)

HPLC保持時間:3.79分;MS(ESI, Pos. 20 V):370(M + H)⁺。

実施例3(37):3-メチル-N-[6-(2-フェニルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-37)

HPLC保持時間:3.80分;MS(ESI, Pos. 20 V):370(M + H)⁺。

実施例3(38):2-メチル-N-[6-(2-フェニルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-38)

HPLC保持時間:3.80分;MS(ESI, Pos. 20 V):370(M + H)⁺。

実施例3(39):N-[6-(2-フェニルエトキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(化合物3-39)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):356(M + H)⁺。

[0102] 実施例4:tert-ブチル 4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3, 6-ジヒドロピリジーン-1(2H)-カルボキシラート(化合物4)

ジイソプロピルアミン(5.77 mL)の無水テトラヒドロフラン(40.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°Cでブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M、27.7 mL)を加えた。反応液を0°Cまで昇温して20分攪拌した。反応液を-78°Cに冷却し、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシラート(7.97 g)の無水テトラヒドロフラン(20.0 mL)溶液を加えて20分攪拌した。反応液に1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド(15.7 g)を加えた。反応液を

0°Cで3時間攪拌し、濃縮した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（8.99 g）を得た。

TLC:Rf 0.63（n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

NMR(CDCl₃): δ 5.77(m, 1 H), 4.05(m, 2 H), 3.63(m, 2 H), 2.45(m, 2 H), 1.48(s, 9 H)。

[0103] 実施例5:tert-ブチル 4-(3-ホルミルフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート(化合物5)

化合物4(4.97 g)、(3-ホルミルフェニル)ボロン酸(3.15 g)、塩化リチウム(1.91 g)、炭酸ナトリウム(4.45 g)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.867 g)をエチレングリコールジメチルエーテル(40.0 mL)と水(21.0 mL)の混合溶媒に加えて2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却して、tert-ブチルメチルエーテルを加えて希釈した。有機層を2N炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物(2.92 g)を得た。

TLC:Rf 0.26（n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

NMR(CDCl₃): δ 10.03(s, 1 H), 7.88(t, J=1.5 Hz, 1 H), 7.77(dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.64(dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.51(t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.15(m, 1 H), 4.11(m, 2 H), 3.66(t, J=5.7 Hz, 2 H), 2.56(m, 2 H), 1.50(s, 9 H)。

[0104] 実施例6:tert-ブチル 4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシラート(化合物6)

化合物5(1.00 g)の酢酸エチル(20.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、5%パラジウム炭素(0.10 g)を加えた。水素雰囲気下、反応液を室温で4時間攪拌した。アルゴン雰囲気下、反応液をセライト(商品名)でろ過し、濃縮して、下記物性値を有する標題化合物(1.05 g)を得た。

TLC:Rf 0.13（n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

NMR(CDCl₃): δ 7.00(t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.97-6.92(m, 2 H), 6.85(d, J=5.7 Hz,

1 H), 4.37 (s, 2 H), 3.95–3.79 (m, 2 H), 2.53–2.40 (m, 2 H), 2.39–2.29 (m, 1 H), 1.75 (s, 1 H), 1.53–1.49 (m, 2 H), 1.39–1.25 (m, 2 H), 1.19 (s, 9 H)。

[0105] 実施例7: tert-ブチル 4-[3-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物7)

化合物6 (345 mg) の四塩化炭素 (100 mL) 溶液にトリフェニルホスフィン樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製、カタログ番号: 800380、1.8 g、2.36 mmol) を加えて加熱還流した。4時間後、反応液を室温に戻し、樹脂をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣 (390 mg) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (230 mg) を加えた。反応液を室温で13時間攪拌後、45℃でさらに3時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、反応液にtert-ブチルメチルエーテルを加えた。得られた有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (208 mg) を得た。

TLC: R_f 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.35–7.29 (t, J=9.0 Hz, 1 H), 7.19–7.14 (m, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 4.26–4.23 (m, 2 H), 2.84–2.75 (m, 2 H), 2.70–2.62 (m, 1 H), 1.84–1.80 (m, 2 H), 1.79–1.55 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)。

[0106] 実施例8: 4-[3-(アジドメチル)フェニル]ピペリジン 塩酸塩(化合物8)

化合物7 (0.20 g) に4N塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (5.0 mL) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (0.060 g) を得た。

TLC: R_f 0.40 (クロロホルム: メタノール: トリエチルアミン = 9:1:0.5) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.42–7.33 (m, 1 H), 7.32–7.21 (m, 3 H), 4.36 (s, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.21–3.08 (m, 2 H), 2.94 (tt, J=12.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.15–2.02 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H)。

[0107] 実施例9: 4-[3-(アジドメチル)フェニル]-1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン(化合物9)

化合物8 (101 mg) のジクロロエタン (3.0 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0

.1 mL)、2-メチル-4-フェニルペンタナール(141 mg)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(254 mg)を加えて室温で14時間攪拌した。反応液にメタノール(6.0 mL)を加えた。この反応液を、イオン交換樹脂(Varian Bondesil-SCX 5.0 g, 使用前にメタノールおよび水で洗浄した。)を詰めたカラムに通した。この樹脂をメタノール(10 mL x 4)で洗浄し、5%トリエチルアミン-メタノール(20 mL x 3)で溶出した。溶出液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(110 mg)を得た。

TLC:Rf 0.88(クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.18-6.90(m, 9 H), 4.14(s, 2 H), 2.80-2.60(m, 2 H), 2.55-2.50(m, 1 H), 2.38-2.20(m, 1 H), 2.03-1.40(m, 10 H), 1.32-1.15(m, 1 H), 1.08-1.04(m, 3 H), 0.73-0.30(m, 3 H)。

[0108] 実施例10:{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)-4-ピペリジニル]ベンジル}アミン(化合物10)

化合物9(110 mg)のテトラヒドロフラン(3.0 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、トリフェニルホスフィン樹脂(アルゴノートテクノロジー社製、カタログ番号:800380、500 mg、0.87 mmol)を加えて室温で6時間攪拌した。6時間後、水(0.21 mL)を加えてさらに14時間攪拌した。反応液をろ過し、樹脂をテトラヒドロフラン(2.0 mL x 3)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて濃縮し、ジオキサン(0.5 mL x 4)と共沸して、下記物性値を有する標題化合物(108 mg)を得た。

TLC:Rf 0.64(クロロホルム:メタノール:水酸化アンモニウム=8:1:0.1)。

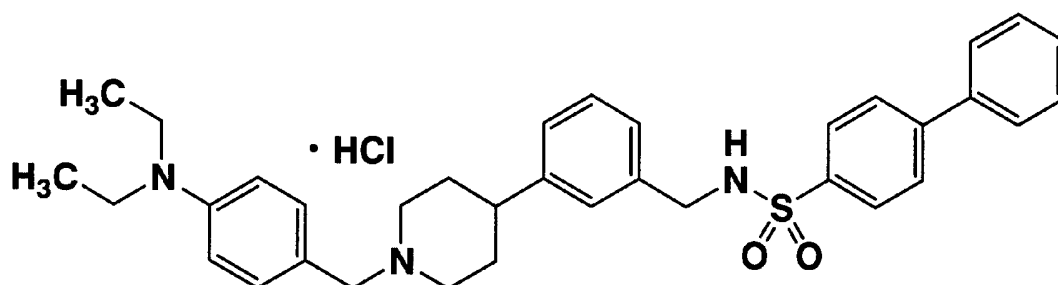
[0109] 実施例10(1):[4-({4-[3-(アミノメチル)フェニル]-1-ピペリジニル}メチル)フェニル]ジエチルアミン(化合物10-1)

実施例9→実施例10と同様の操作に付し、下記物性値を有する標題化合物(1.20 g)を得た。なお、実施例9に相当する工程において、2-メチル-4-フェニルペンタナールの代わりに4-(ジエチルアミノ)ベンズアルデヒドを用いた。

TLC:Rf 0.43(クロロホルム:メタノール:水酸化アンモニウム=8:1:0.1)。

[0110] 実施例11:N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1,1'-ビフェニル-4-スルホンアミド 塩酸塩(化合物11)

[化31]



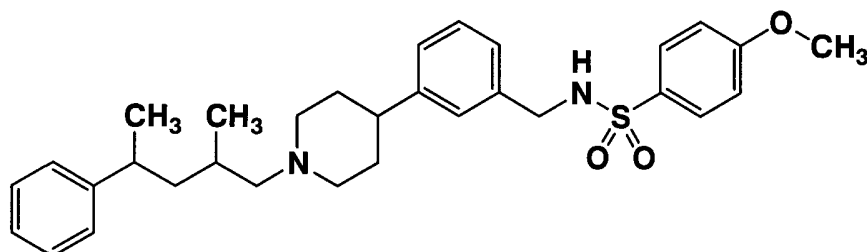
化合物10-1 (1.20 g) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にピリジン (405 mg) と4-ビフェニルスルホニルクロライド (1.73 g) を加えて室温で攪拌した。18時間後、反応液にトリスアミン樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製、カタログ番号: 800230、7.1 g、31.0 mmol) を加えて室温で3時間振盪した。ろ過により樹脂を除去し、得られたろ液を濃縮して粗生成物 (376 mg) を得た。この粗生成物のメタノール-テトラヒドロフラン溶液 (6.0 mL, 1:1) に0°Cで4N塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (0.5 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をメタノール-酢酸エチルから再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (270 mg) を得た。

TLC: R_f 0.52 (メタノール: 塩化メチレン=1:9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.92-7.70 (m, 10H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78-3.71 (m, 4H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

[0111] 実施例12: 4-メトキシ-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド (化合物12)

[化32]



J. Comb. Chem. 2000, 2, 691-697に記載の方法で製造した4-ヒドロキシ-2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンズアミド-ポリスチレン樹脂 (2 g) のジクロロメタン (15.0 mL)

懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL) と 4-メトキシフェニルスルホニルクロライド (744 mg) を加えて、室温で 18 時間振盪した。反応液をろ過した後、樹脂をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランおよびジクロロメタン (各 10 mL x 3) で洗浄した。得られた 4-(4-メトキシベンゼンスルホニルオキシ)-2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンズアミド-ポリスチレン樹脂の一部 (30 mg) を化合物 10 (4.3 mg) のジメチルアセトアミド (0.3 mL) 溶液に加えて、24 時間振盪し、ろ過により樹脂を除去した。ろ液を濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (5.1 mg) を得た。

HPLC 保持時間: 3.63 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 521 (M + H)⁺。

[0112] 実施例 12 (1) ~ 実施例 12 (81)

化合物 10 またはその代わりに相当するアミン化合物を用いて、4-メトキシフェニルスルホニルクロライドまたはその代わりに相当するスルホニルクロライド化合物を用いて、実施例 12 と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例 12 (1): 4-ブトキシ-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド (化合物 12-1)

HPLC 保持時間: 3.86 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 563 (M + H)⁺。

実施例 12 (2): 4-クロロ-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド (化合物 12-2)

HPLC 保持時間: 3.71 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 525 (M + H)⁺。

実施例 12 (3): N-{4-[(3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル)アミノ]スルホニル}フェニル}アセトアミド (化合物 12-3)

HPLC 保持時間: 3.50 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 548 (M + H)⁺。

実施例 12 (4): 5-クロロ-3-メチル-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド (化合物 12-4)

HPLC 保持時間: 3.88 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 595 (M + H)⁺。

実施例 12 (5): N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-プロピルベンゼンスルホンアミド (化合物 12-5)

HPLC 保持時間: 3.82 分; MS (ESI, Pos. 20 V): 533 (M + H)⁺。

- [0113] 実施例12(6): N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} -1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド (化合物12-6)
HPLC保持時間: 3.83分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 567 (M + H)⁺。
実施例12(7): 5-クロロ-N- {3- [1- (2-メチル-4-フェニルペンチル) ピペリジン-4-イル] ベンジル} チオフェン-2-スルホンアミド (化合物12-7)
HPLC保持時間: 3.72分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 531 (M + H)⁺。
実施例12(8): 4-メトキシ-N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンゼンスルホンアミド (化合物12-8)
HPLC保持時間: 3.38分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 471 (M + H)⁺。
実施例12(9): 4-ブトキシ-N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンゼンスルホンアミド (化合物12-9)
HPLC保持時間: 3.66分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 513 (M + H)⁺。
実施例12(10): 4-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) ベンゼンスルホンアミド (化合物12-10)
HPLC保持時間: 3.47分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 475 (M + H)⁺。
[0114] 実施例12(11): 5-クロロ-3-メチル-N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド (化合物12-11)
HPLC保持時間: 3.67分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 545 (M + H)⁺。
実施例12(12): N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -4-プロピルベンゼンスルホンアミド (化合物12-12)
HPLC保持時間: 3.59分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 483 (M + H)⁺。
実施例12(13): N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) -1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド (化合物12-13)
HPLC保持時間: 3.61分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 517 (M + H)⁺。
実施例12(14): 5-クロロ-N- (3- {1- [(3-メチルチエン-2-イル) メチル] ピペリジン-4-イル} ベンジル) チオフェン-2-スルホンアミド (化合物12-14)
HPLC保持時間: 3.50分; MS (ESI, Pos. 20 V) : 481 (M + H)⁺。

実施例12(15):N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-15)

HPLC保持時間:3.47分;MS(ESI, Pos. 20 V):445(M + H)⁺。

[0115] 実施例12(16):4-ブトキシ-N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(化合物12-16)

HPLC保持時間:3.76分;MS(ESI, Pos. 20 V):487(M + H)⁺。

実施例12(17):4-クロロ-N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(化合物12-17)

HPLC保持時間:3.57分;MS(ESI, Pos. 20 V):449(M + H)⁺。

実施例12(18):5-クロロ-N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-18)

HPLC保持時間:3.76分;MS(ESI, Pos. 20 V):519(M + H)⁺。

実施例12(19):N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-19)

HPLC保持時間:3.69分;MS(ESI, Pos. 20 V):457(M + H)⁺。

実施例12(20):N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-20)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):491(M + H)⁺。

[0116] 実施例12(21):5-クロロ-N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-21)

HPLC保持時間:3.59分;MS(ESI, Pos. 20 V):455(M + H)⁺。

実施例12(22):N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-22)

HPLC保持時間:3.10分;MS(ESI, Pos. 20 V):522(M + H)⁺。

実施例12(23):4-ブトキシ-N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-23)

HPLC保持時間:3.37分;MS(ESI, Pos. 20 V):564(M + H)⁺。

実施例12(24):4-クロロ-N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジ

ン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-24)

HPLC保持時間:3.18分;MS(ESI, Pos. 20 V):526(M + H)⁺。

実施例12(25):N-(4-{[(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセトアミド(化合物12-25)

HPLC保持時間:2.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):549(M + H)⁺。

[0117] 実施例12(26):5-クロロ-N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-26)

HPLC保持時間:3.38分;MS(ESI, Pos. 20 V):596(M + H)⁺。

実施例12(27):N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-27)

HPLC保持時間:3.33分;MS(ESI, Pos. 20 V):534(M + H)⁺。

実施例12(28):N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1,1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-28)

HPLC保持時間:3.33分;MS(ESI, Pos. 20 V):568(M + H)⁺。

実施例12(29):5-クロロ-N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-29)

HPLC保持時間:3.20分;MS(ESI, Pos. 20 V):532(M + H)⁺。

実施例12(30):4-メトキシ-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-30)

HPLC保持時間:3.48分;MS(ESI, Pos. 20 V):504(M + H)⁺。

[0118] 実施例12(31):4-ブトキシ-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-31)

HPLC保持時間:3.73分;MS(ESI, Pos. 20 V):546(M + H)⁺。

実施例12(32):4-クロロ-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-32)

HPLC保持時間:3.55分;MS(ESI, Pos. 20 V):508(M + H)⁺。

実施例12(33):N-(4-{[(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセトアミド(化合物12-33)

HPLC保持時間:3.32分;MS(ESI, Pos. 20 V):531(M + H)⁺。

実施例12(34):5-クロロ-3-メチル-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-34)

HPLC保持時間:3.73分;MS(ESI, Pos. 20 V):578(M + H)⁺。

実施例12(35):N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-35)

HPLC保持時間:3.67分;MS(ESI, Pos. 20 V):516(M + H)⁺。

[0119] 実施例12(36):N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-36)

HPLC保持時間:3.68分;MS(ESI, Pos. 20 V):550(M + H)⁺。

実施例12(37):5-クロロ-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-37)

HPLC保持時間:3.57分;MS(ESI, Pos. 20 V):514(M + H)⁺。

実施例12(38):N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-38)

HPLC保持時間:3.80分;MS(ESI, Pos. 20 V):549(M + H)⁺。

実施例12(39):4-ブトキシ-N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物12-39)

HPLC保持時間:4.01分;MS(ESI, Pos. 20 V):591(M + H)⁺。

実施例12(40):N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド(化合物12-40)

HPLC保持時間:3.86分;MS(ESI, Pos. 20 V):553(M + H)⁺。

[0120] 実施例12(41):N-(4-{[(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)アミノ]スルホニル}フェニル)アセトアミド(化合物12-41)

HPLC保持時間:3.65分;MS(ESI, Pos. 20 V):576(M + H)⁺。

実施例12(42):N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-42)

HPLC保持時間:3.97分;MS(ESI, Pos. 20 V):561(M + H)⁺。

実施例12(43):N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1,1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-43)

HPLC保持時間:3.95分;MS(ESI, Pos. 20 V):595(M + H)⁺。

実施例12(44):N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-44)

HPLC保持時間:3.41分;MS(ESI, Pos. 20 V):485(M + H)⁺。

実施例12(45):4-ブトキシ-N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-45)

HPLC保持時間:3.67分;MS(ESI, Pos. 20 V):527(M + H)⁺。

[0121] 実施例12(46):4-クロロ-N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-46)

HPLC保持時間:3.49分;MS(ESI, Pos. 20 V):489(M + H)⁺。

実施例12(47):5-クロロ-N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-

47)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):559(M + H)⁺。

実施例12(48):N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-48)

HPLC保持時間:3.61分;MS(ESI, Pos. 20 V):497(M + H)⁺。

実施例12(49):N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-49)

HPLC保持時間:3.64分;MS(ESI, Pos. 20 V):531(M + H)⁺。

実施例12(50):5-クロロ-N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-50)

HPLC保持時間:3.52分;MS(ESI, Pos. 20 V):495(M + H)⁺。

[0122] 実施例12(51):4-メトキシ-N-[3-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(化合物12-51)

HPLC保持時間:3.32分;MS(ESI, Pos. 20 V):431(M + H)⁺。

実施例12(52):4-ブトキシ-N-[3-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)ベンジル]ベンゼンスルホンアミド(化合物12-52)

HPLC保持時間:3.64分;MS(ESI, Pos. 20 V):473(M + H)⁺。

実施例12(53):N-[3-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)ベンジル]-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-53)

HPLC保持時間:3.56分;MS(ESI, Pos. 20 V):443(M + H)⁺。

実施例12(54):N-[3-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)ベンジル]-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-54)

HPLC保持時間:3.56分;MS(ESI, Pos. 20 V):477(M + H)⁺。

実施例12(55):4-メトキシ-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-55)

HPLC保持時間:3.59分;MS(ESI, Pos. 20 V):543(M + H)⁺。

[0123] 実施例12(56):4-ブトキシ-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-56)

HPLC保持時間:3.83分;MS(ESI, Pos. 20 V):585(M + H)⁺。

実施例12(57):4-クロロ-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-57)

HPLC保持時間:3.68分;MS(ESI, Pos. 20 V):547(M + H)⁺。

実施例12(58):N-{4-[(3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル)アミノ]スルホニル}フェニル}アセトアミド(化合物12-58)

HPLC保持時間:3.46分;MS(ESI, Pos. 20 V):570(M + H)⁺。

実施例12(59):5-クロロ-3-メチル-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-59)

HPLC保持時間:3.86分;MS(ESI, Pos. 20 V):617(M + H)⁺。

[0124] 実施例12(60):N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-60)

HPLC保持時間:3.77分;MS(ESI, Pos. 20 V):555(M + H)⁺。

実施例12(61):N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-61)

HPLC保持時間:3.79分;MS(ESI, Pos. 20 V):589(M + H)⁺。

実施例12(62):5-クロロ-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-62)

HPLC保持時間:3.68分;MS(ESI, Pos. 20 V):553(M + H)⁺。

実施例12(63):N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-63)

HPLC保持時間:3.42分;MS(ESI, Pos. 20 V):515(M + H)⁺。

実施例12(64):4-ブトキシ-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-64)

HPLC保持時間:3.68分;MS(ESI, Pos. 20 V):557(M + H)⁺。

実施例12(65):4-クロロ-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-65)

HPLC保持時間:3.51分;MS(ESI, Pos. 20 V):519(M + H)⁺。

[0125] 実施例12(66):N-{4-[(3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アミノ)スルホニル]フェニル}アセトアミド(化合物12-66)

HPLC保持時間:3.28分;MS(ESI, Pos. 20 V):542(M + H)⁺。

実施例12(67):5-クロロ-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-67)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):589(M + H)⁺。

実施例12(68):N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-68)

HPLC保持時間:3.64分;MS(ESI, Pos. 20 V):527(M + H)⁺。

実施例12(69):N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-69)

HPLC保持時間:3.66分;MS(ESI, Pos. 20 V):561(M + H)⁺。

実施例12(70):5-クロロ-N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-70)

HPLC保持時間:3.53分;MS(ESI, Pos. 20 V):525(M + H)⁺。

[0126] 実施例12(71):N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-71)

HPLC保持時間:3.44分;MS(ESI, Pos. 20 V):485(M + H)⁺。

実施例12(72):4-ブトキシ-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-72)

HPLC保持時間:3.71分;MS(ESI, Pos. 20 V):527(M + H)⁺。

実施例12(73):4-クロロ-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物12-73)

HPLC保持時間:3.52分;MS(ESI, Pos. 20 V):489(M + H)⁺。

実施例12(74):N-{4-[(3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}アミノ)スルホニル]フェニル}アセトアミド(化合物12-74)

HPLC保持時間:3.28分;MS(ESI, Pos. 20 V):512(M + H)⁺。

実施例12(75):5-クロロ-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-3-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-75)

HPLC保持時間:3.70分;MS(ESI, Pos. 20 V):559(M + H)⁺。

[0127] 実施例12(76):N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-76)

HPLC保持時間:3.65分;MS(ESI, Pos. 20 V):497(M + H)⁺。

実施例12(77):N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-77)

HPLC保持時間:3.66分;MS(ESI, Pos. 20 V):531(M + H)⁺。

実施例12(78):5-クロロ-N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}チオフェン-2-スルホンアミド(化合物12-78)

HPLC保持時間:3.53分;MS(ESI, Pos. 20 V):495(M + H)⁺。

実施例12(79):N-(3-{1-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物12-79)

HPLC保持時間:3.26分;MS(ESI, Pos. 20 V):561(M + H)⁺。

実施例12(80):N-(3-{1-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物12-80)

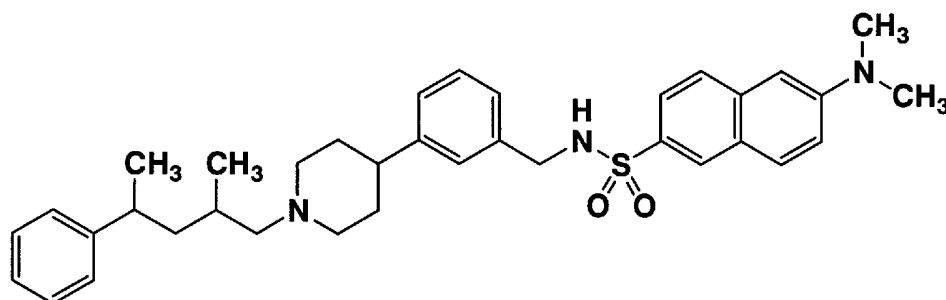
HPLC保持時間:3.47分;MS(ESI, Pos. 20 V):573(M + H)⁺。

実施例12(81):N-(3-{1-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-1, 1'-ビフェニル-4-スルホンアミド(化合物12-81)

HPLC保持時間:3.49分;MS(ESI, Pos. 20 V):607(M + H)⁺。

[0128] 実施例13:6-(ジメチルアミノ)-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13)

[化33]



化合物10 (4.3 mg) のジクロロメタン (0.3 mL) 溶液に、2-ジメチルアミノナフタレン-6-スルホニルクロライド (4.9 mg) およびピリジン (0.030 mL) を加えて23時間振盪した。反応液にトリスアミン樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製、カタログ番号: 800229、34 mg、0.113 mmol) を加えて室温で3時間振盪し、ろ過した。得られたろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (5.8 mg) を得た。

HPLC保持時間: 3.67分; MS (ESI, Pos. 20 V): 584 (M + H)⁺。

[0129] 実施例13(1)～実施例13(18)

化合物10またはその代わりに相当するアミン化合物を用いて、2-ジメチルアミノナフタレン-6-スルホニルクロライドまたはその代わりに相当するスルホニルクロライド化合物を用いて、実施例13と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例13(1): 6-(ジメチルアミノ)-N-(3-{1-[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ナフタレン-2-スルホンアミド (化合物13-1)

HPLC保持時間: 3.43分; MS (ESI, Pos. 20 V): 534 (M + H)⁺。

実施例13(2): 6-(ジメチルアミノ)-N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]ナフタレン-2-スルホンアミド (化合物13-2)

HPLC保持時間: 3.51分; MS (ESI, Pos. 20 V): 508 (M + H)⁺。

実施例13(3): N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-スルホンアミド (化合物13-3)

HPLC保持時間: 3.15分; MS (ESI, Pos. 20 V): 585 (M + H)⁺。

実施例13(4): 6-(ジメチルアミノ)-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ナフタレン-2-スルホンアミド (

化合物13-4)

HPLC保持時間:3.51分;MS(ESI, Pos. 20 V):567(M + H)⁺。

実施例13(5):N-(3-{1-[3-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-5)

HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):612(M + H)⁺。

[0130] 実施例13(6):N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-6)

HPLC保持時間:3.43分;MS(ESI, Pos. 20 V):548(M + H)⁺。

実施例13(7):6-(ジメチルアミノ)-N-[3-(1-ネオペンチルピペリジン-4-イル)ベンジル]ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-7)

HPLC保持時間:3.38分;MS(ESI, Pos. 20 V):494(M + H)⁺。

実施例13(8):6-(ジメチルアミノ)-N-{3-[1-(4-フェノキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-8)

HPLC保持時間:3.64分;MS(ESI, Pos. 20 V):606(M + H)⁺。

実施例13(9):6-(ジメチルアミノ)-N-(3-{1-[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-9)

HPLC保持時間:3.30分;MS(ESI, Pos. 20 V):624(M + H)⁺。

実施例13(10):N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-10)

HPLC保持時間:3.48分;MS(ESI, Pos. 20 V):578(M + H)⁺。

[0131] 実施例13(11):N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-6-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-スルホンアミド(化合物13-11)

HPLC保持時間:3.48分;MS(ESI, Pos. 20 V):548(M + H)⁺。

実施例13(12):4-(2-メトキシフェノキシ)-N-{3-[1-(2-メチル-4-フェニルペンチル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}ベンゼンスルホンアミド(化合物13-

12)

HPLC保持時間:3.79分;MS(ESI, Pos. 20 V):613(M + H)⁺。

実施例13(13):N-[3-(1-ヘキシルピペリジン-4-イル)ベンジル]-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-13)

HPLC保持時間:3.68分;MS(ESI, Pos. 20 V):537(M + H)⁺。

実施例13(14):N-(3-{1-[4-(ジエチルアミノ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-14)

HPLC保持時間:3.32分;MS(ESI, Pos. 20 V):614(M + H)⁺。

実施例13(15):4-(2-メトキシフェノキシ)-N-(3-{1-[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-15)

HPLC保持時間:3.65分;MS(ESI, Pos. 20 V):596(M + H)⁺。

[0132] 実施例13(16):N-{3-[1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-16)

HPLC保持時間:3.60分;MS(ESI, Pos. 20 V):577(M + H)⁺。

実施例13(17):N-{3-[1-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-17)

HPLC保持時間:3.63分;MS(ESI, Pos. 20 V):607(M + H)⁺。

実施例13(18):N-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-(2-メトキシフェノキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物13-18)

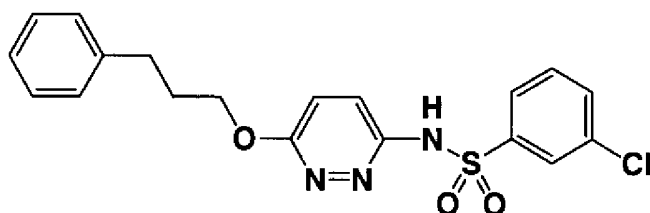
HPLC保持時間:3.63分;MS(ESI, Pos. 20 V):577(M + H)⁺。

[0133] 実施例14(1)～実施例14(109)

化合物1-1の代わりに相当するスルファモイルピリダジン化合物を用いて、2-フェノキシエタノールの代わりに3-フェニル-1-プロパノールまたは3-ベンジルオキシ-1-プロパノールを用いて、実施例3と同様の操作に付し、以下に示す化合物を得た。

実施例14(1):3-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-1)

[化34]



HPLC保持時間:3.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):404(M + H)⁺。

実施例14(2):4-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-2)

HPLC保持時間:3.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):404(M + H)⁺。

実施例14(3):4-エチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-3)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):398(M + H)⁺。

実施例14(4):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-4-プロピ
ルベンゼンスルホンアミド(化合物14-4)

HPLC保持時間:4.14分;MS(ESI, Pos. 20 V):412(M + H)⁺。

実施例14(5):4-イソプロピル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジ
ニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-5)

HPLC保持時間:4.12分;MS(ESI, Pos. 20 V):412(M + H)⁺。

[0134] 実施例14(6):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-(トリフ
ルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-6)

HPLC保持時間:3.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):438(M + H)⁺。

実施例14(7):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-4-(トリフ
ルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-7)

HPLC保持時間:4.06分;MS(ESI, Pos. 20 V):438(M + H)⁺。

実施例14(8):4-メキシ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-8)

HPLC保持時間:3.86分;MS(ESI, Pos. 20 V):400(M + H)⁺。

実施例14(9):N-[4-({[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセタミド(化合物14-9)

HPLC保持時間:3.61分;MS(ESI, Pos. 20 V):427(M + H)⁺。

実施例14(10):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]メタンスルホンアミド(化合物14-10)

HPLC保持時間:3.54分;MS(ESI, Pos. 20 V):308(M + H)⁺。

[0135] 実施例14(11):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]エタンスルホンアミド(化合物14-11)

HPLC保持時間:3.64分;MS(ESI, Pos. 20 V):322(M + H)⁺。

実施例14(12):(E)-2-フェニル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]エチレンスルホンアミド(化合物14-12)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):396(M + H)⁺。

実施例14(13):5-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-ピリジンスルホンアミド(化合物14-13)

HPLC保持時間:3.78分;MS(ESI, Pos. 20 V):385(M + H)⁺。

実施例14(14):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-14)

HPLC保持時間:4.07分;MS(ESI, Pos. 20 V):454(M + H)⁺。

実施例14(15):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-15)

HPLC保持時間:4.08分;MS(ESI, Pos. 20 V):454(M + H)⁺。

[0136] 実施例14(16):4-tert-ブチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-16)

HPLC保持時間:4.21分;MS(ESI, Pos. 20 V):426(M + H)⁺。

実施例14(17):4-ブチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-17)

HPLC保持時間:4.26分;MS(ESI, Pos. 20 V):426(M + H)⁺。

実施例14(18):N-{2-[4-({[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]アミノ}スルホニル)フェニル]エチル}アセタミド(化合物14-18)

HPLC保持時間:3.57分;MS(ESI, Pos. 20 V):455(M + H)⁺。

実施例14(19):3-クロロ-2-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-19)

HPLC保持時間:4.10分;MS(ESI, Pos. 20 V):418(M + H)⁺。

実施例14(20):2-メトキシ-4-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-20)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):414(M + H)⁺。

[0137] 実施例14(21):3, 5-ジクロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-21)

HPLC保持時間:4.17分;MS(ESI, Pos. 20 V):438(M + H)⁺。

実施例14(22):4-クロロ-2, 5-ジメチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-22)

HPLC保持時間:4.22分;MS(ESI, Pos. 20 V):432(M + H)⁺。

実施例14(23):6-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-ピリジンスルホンアミド(化合物14-23)

HPLC保持時間:3.93分;MS(ESI, Pos. 20 V):405(M + H)⁺。

実施例14(24):2-(ブチルチオ)-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-ピリジンスルホンアミド(化合物14-24)

HPLC保持時間:4.21分;MS(ESI, Pos. 20 V):459(M + H)⁺。

実施例14(25):5-(ジメチルアミノ)-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-1-ナフタレンスルホンアミド(化合物14-25)

HPLC保持時間:3.59分;MS(ESI, Pos. 20 V):463(M + H)⁺。

[0138] 実施例14(26):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-5-(2-チエニルチオ)-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-26)

HPLC保持時間:4.24分;MS(ESI, Pos. 20 V):490(M + H)⁺。

実施例14(27):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-5-(フェ

ニルチオ) - 2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-27)

HPLC保持時間:4.25分;MS(ESI, Pos. 20 V):484(M + H)⁺。

実施例14(28):4-ブロモ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-28)

HPLC保持時間:4.03分;MS(ESI, Pos. 20 V):448(M + H)⁺。

実施例14(29):5-フルオロ-3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-
ピリダジニル]-1-ベンゾチオフェン-2-スルホンアミド(化合物14-29)

HPLC保持時間:4.16分;MS(ESI, Pos. 20 V):458(M + H)⁺。

実施例14(30):2-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-30)

HPLC保持時間:3.93分;MS(ESI, Pos. 20 V):404(M + H)⁺。

[0139] 実施例14(31):3-フルオロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-31)

HPLC保持時間:3.89分;MS(ESI, Pos. 20 V):388(M + H)⁺。

実施例14(32):4-フルオロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-32)

HPLC保持時間:3.87分;MS(ESI, Pos. 20 V):388(M + H)⁺。

実施例14(33):1, 1, 1-トリフルオロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピ
リダジニル]メタンスルホンアミド(化合物14-33)

HPLC保持時間:3.94分;MS(ESI, Pos. 20 V):362(M + H)⁺。

実施例14(34):5-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-34)

HPLC保持時間:4.01分;MS(ESI, Pos. 20 V):410(M + H)⁺。

実施例14(35):3-シアノ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]
ベンゼンスルホンアミド(化合物14-35)

HPLC保持時間:3.84分;MS(ESI, Pos. 20 V):395(M + H)⁺。

[0140] 実施例14(36):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-(トリ
フルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-36)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):438(M + H)⁺。

実施例14(37):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-4-ビニルベンゼンスルホンアミド(化合物14-37)

HPLC保持時間:3.98分;MS(ESI, Pos. 20 V):396(M + H)⁺。

実施例14(38):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-ナフトレンスルホンアミド(化合物14-38)

HPLC保持時間:4.05分;MS(ESI, Pos. 20 V):420(M + H)⁺。

実施例14(39):3-フルオロ-4-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-39)

HPLC保持時間:4.00分;MS(ESI, Pos. 20 V):402(M + H)⁺。

実施例14(40):4-フルオロ-2-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-40)

HPLC保持時間:3.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):402(M + H)⁺。

[0141] 実施例14(41):3, 5-ジフルオロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-41)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):406(M + H)⁺。

実施例14(42):3-クロロ-4-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-42)

HPLC保持時間:4.09分;MS(ESI, Pos. 20 V):418(M + H)⁺。

実施例14(43):2, 5-ジメトキシ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-43)

HPLC保持時間:3.87分;MS(ESI, Pos. 20 V):430(M + H)⁺。

実施例14(44):5-クロロ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-チオフェンスルホンアミド(化合物14-44)

HPLC保持時間:4.01分;MS(ESI, Pos. 20 V):410(M + H)⁺。

実施例14(45):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-45)

HPLC保持時間:3.80分;MS(ESI, Pos. 20 V):376(M + H)⁺。

- [0142] 実施例14(46):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-5-(2-ピリジニル)-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-46)
HPLC保持時間:3.85分;MS(ESI, Pos. 20 V):453(M + H)⁺。
実施例14(47):3,5-ジメチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-4-イソキサゾールスルホンアミド(化合物14-47)
HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):389(M + H)⁺。
実施例14(48):5-ブロモ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-48)
HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):454(M + H)⁺。
実施例14(49):5-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-49)
HPLC保持時間:4.09分;MS(ESI, Pos. 20 V):524(M + H)⁺。
実施例14(50):5-クロロ-3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-1-ベンゾチオフエン-2-スルホンアミド(化合物14-50)
HPLC保持時間:4.27分;MS(ESI, Pos. 20 V):474(M + H)⁺。
[0143] 実施例14(51):N-[5-([6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]アミノ)スルホニル]-1-ナフチル]アセタミド(化合物14-51)
HPLC保持時間:3.65分;MS(ESI, Pos. 20 V):477(M + H)⁺。
実施例14(52):4-ブロモ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-52)
HPLC保持時間:4.18分;MS(ESI, Pos. 20 V):516(M + H)⁺。
実施例14(53):3-ブロモ-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド(化合物14-53)
HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):448(M + H)⁺。
実施例14(54):5-クロロ-2-メトキシ-N-{2-[4-([6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]アミノ)スルホニル]フェニル]エチル}ベンズアミド(化合物14-54)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):581(M + H)⁺。

実施例14(55):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-スルホンアミド(化合物14-55)

HPLC保持時間:3.84分;MS(ESI, Pos. 20 V):428(M + H)⁺。

[0144] 実施例14(56):5-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-56)

HPLC保持時間:4.40分;MS(ESI, Pos. 20 V):518(M + H)⁺。

実施例14(57):5-クロロ-1,3-ジメチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド(化合物14-57)

HPLC保持時間:3.71分;MS(ESI, Pos. 20 V):422(M + H)⁺。

実施例14(58):5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-58)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):473(M + H)⁺。

実施例14(59):N-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3-ピリダジニル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-59)

HPLC保持時間:4.21分;MS(ESI, Pos. 20 V):506(M + H)⁺。

実施例14(60):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-2-クロロベンゼンスルホンアミド(化合物14-60)

HPLC保持時間:3.91分;MS(ESI, Pos. 20 V):433(M + H)⁺。

[0145] 実施例14(61):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-クロロベンゼンスルホンアミド(化合物14-61)

HPLC保持時間:3.98分;MS(ESI, Pos. 20 V):433(M + H)⁺。

実施例14(62):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-クロロベンゼンスルホンアミド(化合物14-62)

HPLC保持時間:3.99分;MS(ESI, Pos. 20 V):433(M + H)⁺。

実施例14(63):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(化合物14-63)

HPLC保持時間:3.88分;MS(ESI, Pos. 20 V):417(M + H)⁺。

実施例14(64):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-フルオロベンゼンスルホンアミド(化合物14-64)

HPLC保持時間:3.87分;MS(ESI, Pos. 20 V):417(M + H)⁺。

実施例14(65):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-エチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-65)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):427(M + H)⁺。

[0146] 実施例14(66):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-プロピルベンゼンスルホンアミド(化合物14-66)

HPLC保持時間:4.18分;MS(ESI, Pos. 20 V):441(M + H)⁺。

実施例14(67):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-イソプロピルベンゼンスルホンアミド(化合物14-67)

HPLC保持時間:4.16分;MS(ESI, Pos. 20 V):441(M + H)⁺。

実施例14(68):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-68)

HPLC保持時間:4.00分;MS(ESI, Pos. 20 V):467(M + H)⁺。

実施例14(69):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-69)

HPLC保持時間:4.06分;MS(ESI, Pos. 20 V):467(M + H)⁺。

実施例14(70):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
2-シアノベンゼンスルホンアミド(化合物14-70)

HPLC保持時間:3.85分;MS(ESI, Pos. 20 V):424(M + H)⁺。

[0147] 実施例14(71):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-メトキシベンゼンスルホンアミド(化合物14-71)

HPLC保持時間:3.82分;MS(ESI, Pos. 20 V):429(M + H)⁺。

実施例14(72):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}エ
タンスルホンアミド(化合物14-72)

HPLC保持時間:3.55分;MS(ESI, Pos. 20 V):351(M + H)⁺。

実施例14(73): (E)-N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-2-フェニルエチレンスルホンアミド(化合物14-73)

HPLC保持時間: 3.96分; MS(ESI, Pos. 20 V): 425 (M + H)⁺.

実施例14(74): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-5-メチル-2-ピリジンスルホンアミド(化合物14-74)

HPLC保持時間: 3.71分; MS(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺.

実施例14(75): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-5-クロロ-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-75)

HPLC保持時間: 4.01分; MS(ESI, Pos. 20 V): 439 (M + H)⁺.

[0148] 実施例14(76): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-76)

HPLC保持時間: 4.11分; MS(ESI, Pos. 20 V): 483 (M + H)⁺.

実施例14(77): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-77)

HPLC保持時間: 4.09分; MS(ESI, Pos. 20 V): 483 (M + H)⁺.

実施例14(78): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(化合物14-78)

HPLC保持時間: 4.05分; MS(ESI, Pos. 20 V): 467 (M + H)⁺.

実施例14(79): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-79)

HPLC保持時間: 4.25分; MS(ESI, Pos. 20 V): 455 (M + H)⁺.

実施例14(80): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-ブチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-80)

HPLC保持時間: 4.33分; MS(ESI, Pos. 20 V): 455 (M + H)⁺.

[0149] 実施例14(81): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-ビニルベンゼンスルホンアミド(化合物14-81)

HPLC保持時間: 3.97分; MS(ESI, Pos. 20 V): 425 (M + H)⁺.

実施例14(82): N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-

2-メチル-2-プロパンスルホンアミド(化合物14-82)

HPLC保持時間:3.78分;MS(ESI, Pos. 20 V):379(M + H)⁺。

実施例14(83):N-(2-{4-[(6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}アミノ)スルホニル]フェニル}エチル)アセタミド(化合物14-83)

HPLC保持時間:3.46分;MS(ESI, Pos. 20 V):484(M + H)⁺。

実施例14(84):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-2-ナフタレンスルホンアミド(化合物14-84)

HPLC保持時間:4.04分;MS(ESI, Pos. 20 V):449(M + H)⁺。

実施例14(85):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-85)

HPLC保持時間:4.13分;MS(ESI, Pos. 20 V):447(M + H)⁺。

[0150] 実施例14(86):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-フルオロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-86)

HPLC保持時間:3.98分;MS(ESI, Pos. 20 V):431(M + H)⁺。

実施例14(87):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-87)

HPLC保持時間:3.98分;MS(ESI, Pos. 20 V):431(M + H)⁺。

実施例14(88):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(化合物14-88)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):435(M + H)⁺。

実施例14(89):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-2-メトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-89)

HPLC保持時間:3.94分;MS(ESI, Pos. 20 V):444(M + H)⁺。

実施例14(90):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3-クロロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-90)

HPLC保持時間:4.12分;MS(ESI, Pos. 20 V):447(M + H)⁺。

[0151] 実施例14(91):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド(化合物14-91)

HPLC保持時間:4.21分;MS(ESI, Pos. 20 V):467(M + H)⁺。

実施例14(92):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
2,5-ジメトキシベンゼンスルホンアミド(化合物14-92)

HPLC保持時間:3.85分;MS(ESI, Pos. 20 V):459(M + H)⁺。

実施例14(93):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
4-クロロ-2,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド(化合物14-93)

HPLC保持時間:4.28分;MS(ESI, Pos. 20 V):461(M + H)⁺。

実施例14(94):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
5-クロロ-3-チオフエンスルホンアミド(化合物14-94)

HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):439(M + H)⁺。

実施例14(95):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
6-クロロ-3-ピリジンスルホンアミド(化合物14-95)

HPLC保持時間:3.91分;MS(ESI, Pos. 20 V):434(M + H)⁺。

[0152] 実施例14(96):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
6-メチル-2-ピリジンスルホンアミド(化合物14-96)

HPLC保持時間:3.41分;MS(ESI, Pos. 20 V):414(M + H)⁺。

実施例14(97):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
2-(ブチルチオ)-3-ピリジンスルホンアミド(化合物14-97)

HPLC保持時間:4.26分;MS(ESI, Pos. 20 V):488(M + H)⁺。

実施例14(98):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-98)

HPLC保持時間:3.76分;MS(ESI, Pos. 20 V):405(M + H)⁺。

実施例14(99):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
5-(2-ピリジニル)-2-チオフエンスルホンアミド(化合物14-99)

HPLC保持時間:3.81分;MS(ESI, Pos. 20 V):482(M + H)⁺。

実施例14(100):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}-
-3,5-ジメチル-4-イソキサゾールスルホンアミド(化合物14-100)

HPLC保持時間:3.76分;MS(ESI, Pos. 20 V):418(M + H)⁺。

[0153] 実施例14(101):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-ブromo-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-101)

HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):483(M+H)⁺。

実施例14(102):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-クロロ-3-メチル-1-ベンゾチオフエン-2-スルホンアミド(化合物14-102)

HPLC保持時間:4.35分;MS(ESI, Pos. 20 V):503(M+H)⁺。

実施例14(103):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-3-ブromoベンゼンスルホンアミド(化合物14-103)

HPLC保持時間:4.02分;MS(ESI, Pos. 20 V):477(M+H)⁺。

実施例14(104):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-6-スルホンアミド(化合物14-104)

HPLC保持時間:3.80分;MS(ESI, Pos. 20 V):457(M+H)⁺。

実施例14(105):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-(2-チエニルチオ)-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-105)

HPLC保持時間:4.29分;MS(ESI, Pos. 20 V):519(M+H)⁺。

[0154] 実施例14(106):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-(フェニルチオ)-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-106)

HPLC保持時間:4.34分;MS(ESI, Pos. 20 V):513(M+H)⁺。

実施例14(107):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-4-ブromoベンゼンスルホンアミド(化合物14-107)

HPLC保持時間:4.03分;MS(ESI, Pos. 20 V):477(M+H)⁺。

実施例14(108):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)-2-チオフェンスルホンアミド(化合物14-108)

HPLC保持時間:3.96分;MS(ESI, Pos. 20 V):502(M+H)⁺。

実施例14(109):N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-3-ピリダジニル}
-5-フルオロ-3-メチル-1-ベンゾチオフエン-2-スルホンアミド(化合物14

－109)

HPLC保持時間:4.19分;MS(ESI, Pos. 20 V):487(M + H)⁺。

[0155] [生物学的実施例]

本発明化合物の11 β -HSD1阻害作用は、例えば、以下の実験によって証明された。

全体の操作は、基本的な生物学的手法に基づき、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

生物学的実施例1:ヒト11 β -HSD1阻害活性測定

1-1:ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製

ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製は、Elizabeth A. Walkerらの方法等を改変して行なった(THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol.276, No.24, p21343-21350, 2001; THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, Vol.266, No.25, p16653-16658, 1991)。

[0156] 1-1-1:ヒト11 β -HSD1 cDNA断片および発現ベクターの調製

GeneBank accession code:NM_005525に基づいて設計した合成プライマー(pET21 5'およびpET21CD 3':上記文献に記載された表1)を用いて、ヒト肝臓cDNAライブラリーからPCR法により、ヒト11 β -HSD1 cDNA断片(N末端から23個のアミノ酸を欠失させ、メチオニン、セリンおよびアラニンの3アミノ酸を付加)を増幅した。増幅したcDNA断片の遺伝子配列をサンガー法により確認後、大腸菌用発現ベクターに連結し、組換え蛋白質発現用大腸菌BL21(DE3)に形質転換した。

[0157] 1-1-2:ヒト11 β -HSD1組換え酵素の調製

形質転換した大腸菌をLB培地(カルベニシリン50 μ g/mLを含有)を用いて、37℃で振とう培養後(600nmでの吸光度が0.5になるまで)、IPTG(isopropyl- β -D-thiogalactopyranoside)を1mMになるように添加し、15℃で16時間振とう培養した。培養液から大腸菌を回収し、可溶化緩衝液(Novagen社、BugBusterTM、Cat. No. 70584)を用いて可溶性蛋白画分を調製し、組換え酵素とした。

[0158] 1-2:ヒト11 β -HSD1阻害活性測定

1-2-1:ヒト11 β -HSD1組換え酵素を用いた11 β -HSD1阻害活性測定

上記方法で調製したヒト11 β -HSD1組換え酵素を酵素源とし、補酵素NADPHに依存したコルチゾンからコルチゾールへの変換量を酵素免疫測定法にて測定した。

96穴プレートに100 μ M コルチゾン(DMSO(ジメチルスルホキシド)濃度1%;20 μ L/ウェル)、本発明化合物(DMSO濃度1%;20 μ L/ウェル)および上記方法で調製したヒト11 β -HSD1組換え酵素(20 μ g protein;140 μ L/ウェル)を加え、37°Cで5分間インキュベートした。次に、蒸留水で調製した5mM NADPH(還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸;20 μ L/ウェル)を加え、37°Cで40分間インキュベートした。100 μ mol/L カルベノキシロン含有アセトニトリル(50 μ L/ウェル)を加え、コルチゾール酵素免疫測定法キット(Cortisol EIA kit (R&D))を用いて、コルチゾールを定量した。コルチゾールの定量はコルチゾール酵素免疫測定法キットの添付文書に準じた方法で行なった。得られた測定値を用いて、添付文書に準じて検量線を作成し、本発明化合物を添加したときのコルチゾール量から、本発明化合物の11 β -HSD1阻害率を算出した。

上記方法に従って、本発明化合物の11 β -HSD1阻害活性を測定したところ、例えば、化合物2の11 β -HSD1に対するIC₅₀値は250nMであった。

[0159] 1-2-2:ヒト腎ミクロソームを用いた11 β -HSD2阻害活性測定

ヒト腎ミクロソームを酵素源として補酵素NAD(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)依存的なコルチゾールからコルチゾンへの変換量を液体クロマトグラフィー/マスマスペクトロメトリー/マスマスペクトロメトリー(LC/MS/MS)法にて測定した。

ヒト腎ミクロソーム(KAC;20mg protein/mL)0.1mLに100mM Tris-HCl緩衝溶液(pH7.4)9.9mLを加え、酵素溶液を調製した。96穴プレートに、本発明化合物(DMSO終濃度10%;20 μ L/ウェル)、酵素溶液(100 μ L/ウェル)および蒸留水(40 μ L/ウェル)を加え、37°Cで5分間インキュベートした。次に、蒸留水で調製した10mM NAD(20 μ L/ウェル)および1 μ M コルチゾール(DMSO終濃度1%;20 μ L/ウェル)を加え、37°Cで60分間インキュベートした。次に100 μ mol/L

カルベノキソロン含有アセトニトリル(50 μ L/ウェル)を加え、LC/MS/MS(液体クロマトグラフィー—タンデム質量分析計)によって、コルチゾンを定量した。LC/MS/MSの条件は以下の通りである。

[0160] <HPLC条件>

使用機器:API3000LC/MS/MS

カラム:YMC Pack CN、4.6x150mm

流速:1mL/min

溶媒:A液:水

B液:アセトニトリル

カラム温度:20°C

[表2]

Time (min)	A 液	B 液
0	8 0	2 0
5.0	4 0	6 0
5.1	6 0	2 0

[0161] <MS条件>

イオン化法は大気圧化学イオン化(APCI)法を用いた。また、検出法は多重反応モニタリング(MRM)法を用いた。その際の一次イオン化をm/z361、二次イオン化をm/z163とした。ここで得られた二次イオン量の面積値で検量線を作成し、サンプル中のコルチゾン濃度を定量した。このコルチゾン濃度から本発明化合物の11 β -HSD2阻害率を算出した。また、上記の検出条件を、一次イオン化をm/z363、二次イオン化をm/z121とすれば同様の方法でコルチゾールの検出も可能であるため、11 β -HSD1の阻害活性を測定する場合にも応用可能である。

1-2-1および1-2-2記載の方法で算出した11 β -HSD1および11 β -HSD2の阻害率より、本発明化合物の11 β -HSD1に対する選択性を測定することができる。

[0162] [製剤例]

製剤例1

3-メチルーN-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(100g)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(崩壊剤、20.0g)、ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤、10.0g)、微結晶セルロース(870g)を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤10000錠を得た。

[0163] 製剤例2

3-メチルーN-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジーン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(200g)、マンニトール(2kg)、蒸留水(50L)を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル10000本を得た。

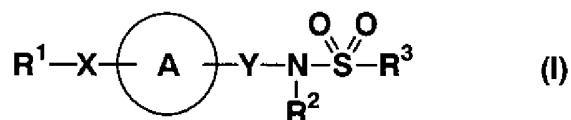
産業上の利用可能性

- [0164] 本発明化合物は、11 β -HSD1阻害作用を有することから、副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療剤として有用である。そのため、本発明化合物は、医薬品として利用可能である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(式中、環Aはさらに置換基を有していてもよい環状基を、XおよびYは、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい環状基または置換基を有していてもよい炭化水素基を表わす。なお、Yで示される主鎖の原子数1～8のスペーサー上の置換基は、 R^2 およびそれらが結合する原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよい。)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグ。

[2] 環Aが置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいピリダジン、または置換基を有していてもよいピペリジンである請求の範囲第1項記載の化合物。

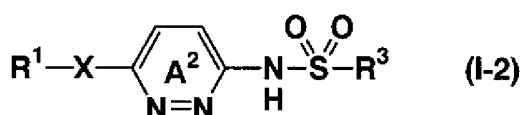
[3] R^1 が置換基を有していてもよい5員または6員環状基である請求の範囲第1項記載の化合物。

[4] R^2 が水素原子である請求の範囲第1項記載の化合物。

[5] R^3 が置換基を有していてもよい芳香族環状基である請求の範囲第1項記載の化合物。

[6] 一般式(I-2)

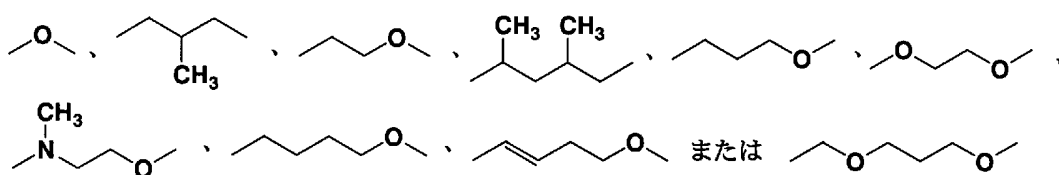
[化2]



(式中、環 A^2 はさらに置換基を有していてもよいピリダジン環を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)で示される請求の範囲第1項記載の化合物。

[7] Xがメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、

[化3]



である請求の範囲第6項記載の化合物。

- [8] R^1 が置換基を有していてもよい5-8員環状基であり、 R^3 が置換基を有していてもよい芳香族環状基である請求の範囲第6項記載の化合物。
- [9] 化合物が、3-メチル-N-[6-(3-フェニルプロポキシ)ピリダジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、N-{6-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]ピリダジン-3-イル}-3-メチルベンゼンスルホンアミド、3-メチル-N-(6-{2-[メチル(フェニル)アミノ]エトキシ}ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、N-(3-{1-[(3-メチルチエン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}ベンジル)-4-プロピルベンゼンスルホンアミドまたはN-{3-[1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル]ベンジル}-4-メトキシベンゼンスルホンアミドである請求の範囲第1項記載の化合物。
- [10] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- [11] 11 β -HSD1阻害剤である請求の範囲第10項記載の医薬組成物。
- [12] 副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲第11項記載の医薬組成物。
- [13] 副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患が代謝性疾患である請求の範囲第12項記載の医薬組成物。
- [14] 代謝性疾患が糖尿病である請求の範囲第13項記載の医薬組成物。
- [15] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグとスルフォニル尿素系血糖降下薬、ビグアナイド系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進薬、インスリン薬、DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、PPAR作動薬、フィブラート系薬、JNK阻害薬および糖尿病合併症治療薬から選択される1種以上とを組

み合わせてなる医薬。

- [16] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における 11β -HSD1を阻害する方法。
- [17] 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における副腎皮質ホルモン過剰産生に起因する疾患の予防および／または治療方法。
- [18] 11β -HSD1阻害剤を製造するための、請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示される化合物、その塩またはその溶媒和物、またはそのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D211/28 (2006.01), A61K31/44 (2006.01), A61K31/451 (2006.01), A61K31/4535 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/50 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), 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) A61K31/44, A61K31/451, A61K31/4535, A61K31/454, A61K31/50, A61K45/00, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P5/46, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/10, A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P27/06, A61P37/02, A61P43/00, 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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAOLD (STN), CAPlus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/011653 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.), 10 February, 2005 (10.02.05) & AU 2004261249 A1 & CA 2533897 A	1-4, 6, 10-15, 18
X	JP 58-13520 A (Vsesojuznyj naučno-issledovatel'skij i ispytatel'nyj institut medicinskoj tehniki), 26 January, 1983 (26.01.83) & DE 3210194 A1 & SU 1011126 A1 & CH 654211 A & SE 8201784 A & FR 2509613 A1 & CA 1182046 A & GB 2101482 A & DE 3226363 A1 & US 4529589 A	1, 2, 4-7, 10-15, 18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 April, 2006 (26.04.06)		Date of mailing of the international search report 16 May, 2006 (16.05.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304623

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 2005/013914 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.), 17 February, 2005 (17.02.05) & AU 2004263179 A1	1, 2, 4-7, 10-12, 18
X	WO 2004/092136 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October, 2004 (28.10.04) & EP 1616862 A1	1-5, 9, 10-12, 18
X	JP 2000-344746 A (PFIZER INC.), 12 December, 2000 (12.12.00) & EP 1072592 A2 & CA 2309434 A & BR 2000002515 A & US 2002/99216 A1 & JP 2004-107324 A	1, 2, 4, 10
X	US 2712012 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 28 June, 1955 (28.06.55) (Family: none)	1-8
X	HAMDOUCHI, Chafiq et al., Imidazo[1,2-b]pyridazines, Novel Nucleus with Potent and Broad Spectrum Activity against Human Picornaviruses: Design, Synthesis, and Biological Evaluation, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol.46, No.20, pages 4333 to 4341	1-6, 8
X	KUKOLJA, S. et al., Nucleophilic substitution, demethylation, and methylation in heterocyclic series, Chemical Abstracts, 1963, Vol.59, abstract no.10034c	1-6, 8
P, X	WO 2005/060963 A1 (PFIZER INC.), 07 July, 2005 (07.07.05), Table 1, Eg.68 & NL 1027811 A1 & US 2005/148631 A1	1, 2, 4-7, 10-15, 18
P, X	WO 2005/108370 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 17 November, 2005 (17.11.05), Table 1-I, Compound No.80 (Family: none)	1, 2, 4, 6, 7, 10-15, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304623

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

A61P5/46(2006.01), **A61P9/10**(2006.01), **A61P9/12**(2006.01),
A61P19/10(2006.01), **A61P25/22**(2006.01), **A61P25/24**(2006.01),
A61P25/28(2006.01), **A61P27/06**(2006.01), **A61P37/02**(2006.01),
A61P43/00(2006.01), **C07D237/22**(2006.01), **C07D211/22**(2006.01),
C07D211/26(2006.01), **C07D211/82**(2006.01), **C07D211/84**(2006.01),
C07D401/06(2006.01), **C07D403/12**(2006.01), **C07D405/12**(2006.01),
C07D409/06(2006.01), **C07D409/10**(2006.01), **C07D409/12**(2006.01),
C07D409/14(2006.01), **C07D413/12**(2006.01), **C07D417/14**(2006.01)

(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))

C07D211/22, C07D211/26, C07D211/28, C07D211/82, C07D211/84,
C07D237/22, C07D401/06, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/06,
C07D409/10, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304623

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16, 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304623

<Subject of search>

The general formula (I) of claim 1 covers a vast plurality of compounds. However, only some of the claimed compounds are supported in the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed therein within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, search has been restricted to rational scope based on the compounds supported and disclosed in the description.

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））			
Int.Cl. C07D211/28 (2006.01), A61K31/44 (2006.01), A61K31/451 (2006.01), A61K31/4535 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/50 (2006.01), A61K45/00 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/06 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P5/46 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), 続きあり			
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（I P C））			
Int.Cl. A61K 31/44, A61K 31/451, A61K 31/4535, A61K 31/454, A61K 31/50, A61K 45/00, A61P 3/04, A61P 3/06, A61P 3/10, A61P 5/46, A61P 9/10, A61P 9/12, A61P 19/10, A61P 25/22, A61P 25/24, A61P 25/28, A61P 27/06, A61P 37/02, A61P 43/00, C07D 211/22, C07D 211/26, C07D 211/28, C07D 211/82, 続きあり			
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 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 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）			
CAOLD(STN), Caplus(STN), REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 2005/011653 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.) 2005.02.10 & AU 2004261249 A1 & CA 2533897 A	1-4, 6, 10-15, 18	
X	JP 58-13520 A (フセソスニイ・ナチノースレト・バテルスキイ・イ・イスビ・タテルニイ・インステイ ユト・メデイチンスコイ・テクニキ) 1983.01.26 & DE 3210194 A1 & SU 1011126 A1 & CH 654211 A & SE 8201784 A & FR 2509613 A1 & CA 1182046 A & GB 2101482 A & DE 3226363 A1 & US 4529589 A	1, 2, 4-7, 10-15, 18	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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 2 6 . 0 4 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 1 6 . 0 5 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 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） 中木 亜希	4 P 9 2 8 2
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1	内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/013914 A2 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 2005.02.17 & AU 2004263179 A1	1, 2, 4-7, 10-12, 18
X	WO 2004/092136 A1 (小野薬品工業株式会社) 2004.10.28 & EP 1616862 A1	1-5, 9, 10-12, 18
X	JP 2000-344746 A (ファイザー・インク) 2000.12.12 & EP 1072592 A2 & CA 2309434 A & BR 2000002515 A & US 2002/99216 A1 & JP 2004-107324 A	1, 2, 4, 10
X	US 2712012 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 1955.06.28 (ファミリーなし)	1-8
X	HAMDOUCHI, Chafiq et al., Imidazo[1,2- <i>b</i>]pyridazines, Novel Nucleus with Potent and Broad Spectrum Activity against Human Picornaviruses: Design, Synthesis, and Biological Evaluation, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 46, No. 20, p. 4333-4341	1-6, 8
X	KUKOLJA, S. et al., Nucleophilic substitution, demethylation, and methylation in heterocyclic series, Chemical Abstracts, 1963, Vol. 59, abstract no. 10034c	1-6, 8
PX	WO 2005/060963 A1 (PFIZER INC.) 2005.07.07 Table 1. の Eg. 68 & NL 1027811 A1 & US 2005/148631 A1	1, 2, 4-7, 10-15, 18
PX	WO 2005/108370 A1 (味の素株式会社) 2005.11.17 表 1 - I における Compound No. 80 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 6, 7, 10-15, 18

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））の続き

Int.Cl. *A61P9/12* (2006.01), *A61P19/10* (2006.01), *A61P25/22* (2006.01), *A61P25/24* (2006.01),
A61P25/28 (2006.01), *A61P27/06* (2006.01), *A61P37/02* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D237/22* (2006.01),
C07D211/22 (2006.01), *C07D211/26* (2006.01), *C07D211/82* (2006.01), *C07D211/84* (2006.01), *C07D401/06* (2006.01),
C07D403/12 (2006.01), *C07D405/12* (2006.01), *C07D409/06* (2006.01), *C07D409/10* (2006.01), *C07D409/12* (2006.01),
C07D409/14 (2006.01), *C07D413/12* (2006.01), *C07D417/14* (2006.01)

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（I P C））の続き

Int.Cl. C07D 211/84, C07D 237/22, C07D 401/06, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 409/06, C07D 409/10, C07D 409/12,
C07D 409/14, C07D 413/12, C07D 417/14

<調査の対象について>

請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) は非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、P C T 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、P C T 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている化合物に基づき、合理的な範囲において行った。