

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5647105号
(P5647105)

(45) 発行日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)

(24) 登録日 平成26年11月14日 (2014. 11. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/40	(2006. 01)	C O 7 D 213/40
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02	(2006. 01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 1/18	(2006. 01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 11/00	(2006. 01)	A 6 1 P 11/00

請求項の数 8 (全 255 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-504194 (P2011-504194)
 (86) (22) 出願日 平成21年4月10日 (2009. 4. 10)
 (65) 公表番号 特表2011-516577 (P2011-516577A)
 (43) 公表日 平成23年5月26日 (2011. 5. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/040165
 (87) 国際公開番号 W02009/126863
 (87) 国際公開日 平成21年10月15日 (2009. 10. 15)
 審査請求日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)
 (31) 優先権主張番号 61/044, 451
 (32) 優先日 平成20年4月11日 (2008. 4. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 501443928
 ジェネンテック, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, ワン
 ディーエヌエー ウェイ
 (73) 特許権者 510271288
 キュリス, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02
 138, ケンブリッジ, モールトン スト
 リート 45
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬

最終頁に続く

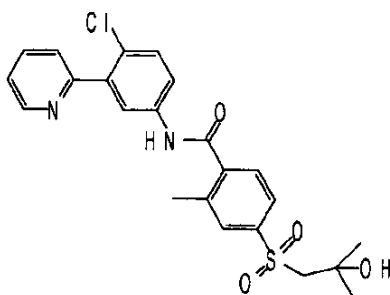
(54) 【発明の名称】 ヘッジホッグシグナル化のピリジリンヒーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



で表される化合物。

【請求項 2】

癌の治療のための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

異常なヘッジホッグ (hedgehog) シグナル伝達に関連する癌の治療のための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

基底細胞腺癌、骨髄芽腫、膵臓腺癌、小細胞肺癌、乳癌、横紋筋肉腫、食道癌、胃癌又は胆道癌の治療のための請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

神経外胚葉腫瘍、髄膜腫、血管腫、グリア芽腫、扁平肺癌、非一小細胞肺癌、軟骨肉腫、腎癌、甲状腺癌、或いは固形の結腸、肺、膵臓、乳房又はグリオーマ腫瘍の治療のための請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

哺乳類における脈管形成の阻害のための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

ヘッジホッグ (hedgehog) 経路のシグナル伝達を阻害するための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

網膜黄斑部変性、加齢性網膜黄斑部変性、炎症性/免疫性疾病、クローン (Crohn) 病、炎症性腸疾患、シェーグレン (Sjogren) 症候群、喘息、臓器移植拒絶、全身性狼蒼、関節リウマチ、乾癬性関節炎、乾癬又は多発性硬化症の治療のため、または脱毛効果を達成するための、請求項 1 に記載の化合物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類における治療及び/又は予防のために有用な有機化合物、特にヘッジホッグ (hedgehog) シグナル伝達経路を阻害し、そして過増殖性疾病及び脈管形成介在性疾患の処理において有用であるピリジル化合物に関する。

【背景技術】

【背景技術】

【0002】

ヘッジホッグ (Hh) タンパク質は、胚パターンニングに関与するセグメントー極性遺伝子としてキイロショウジョウバエにおいて最初に同定された (Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984))。ショウジョウバエヘッジホッグの3種のオルト体 (Sonic, Desert及びIndian) が、魚類、鳥類及び哺乳類を包含するすべての脊椎動物において存在することが、後に同定された。デザートヘッジホッグ (Dhh) はマウス胚成長、及び成熟齧歯動物及びヒトの両者における精巣において主に発現され；インディアンヘッジホッグ (Ihh) は、胚形成の間、骨成長及び成人における骨形成に関与し；そしてソニックヘッジホッグ (Shh) は成長する脊椎動物胚の背索及び底板において高レベルで発現される。

30

【0003】

トランスジェニック動物におけるShhのインビトロ体外移植アッセイ及びエピトープ発現は、Shhがニューロン管パターンニングにおいて重要な役割を演じていることを示している (Echelard et al., supra.; Ericson et al., Cell 81: 747-56 (1995); Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., Cell 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81: 445-55 (1995); Hynes et al., Neuron 19: 15-26 (1997))。Hhはまた、四肢 (Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994))、体節 (Fan and Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994))、肺 (Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997)) 及び皮膚 (Oro et al., Science 276: 817-21 (1997)) の成長においても役割を演じている。

40

【0004】

50

同様に、IHh及びDhhは、骨、腸及び生殖細胞増殖に関与している (Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., Curr. Biol. 6: 298-304 (1996); Roberts et al., Development 121 : 31 63-74 (1995))。

【0005】

ヒトSHhは、自己触媒性分解に基づいて、正常ヘッジホッグシグナル伝達活性を担当できる20kDaのN-末端フラグメント；及び前記N-末端フラグメントがコレステロール成分に接合されている、自己プロセッシング活性を担当できる25kDaのC-末端フラグメントを生成する45kDaの前駆体タンパク質として合成される (Lee, J.J., et al. (1994) Science 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), Mol. Cell Biol. 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) Nature 374, 363- 366)。N-末端フラグメントは、そのC-末端でコレステロールを通して膜結合されたまま存続する十分な長さの前駆体配列のアミノ酸残基24-197から成る (Porter, J.A., et al. (1996) Science 274, 255- 258; Porter, J.A., et al. (1995) Cell 86, 21-34)。コレステロール結合は、ヘッジホッグシグナルの組織局在を担当している。

【0006】

細胞表面で、Hhシグナルは、12のトランスメンブランドメインタンパク質Patched (Ptc) (Hooper and Scott, Cell 59: 751-65 (1989); Nakano et al., Nature 341 : 508- 13 (1989))、及びG-タンパク質結合されたような受容体Smoothend (Smo) (Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel and Ingham, Nature 382: 547-551 (1996)) により中継されると思われる。遺伝子学的及び生化学的証拠は、Ptc及びSmoが多成分受容体複合体の一部である受容体モデルを支持する (Chen and Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Marigo et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996))。HhのPtcへの結合に基づいて、Smoに対するPtcの通常の阻害効果が軽減され、原形質膜を通してのHhシグナルのHhによるトランスダクションを可能にする。しかしながら、PtcがSmo活性を調節する正確な機構はまだ明確にされる必要がある。

【0007】

Smoにより阻害されるシグナル伝達カスケードは、Gli転写因子が標的遺伝子の転写を制御する核中にトランスロケートするそれらのGli転写因子の活性化をもたらす。Gliは負のフィードバックにおいてHh経路インヒビター、例えばPtc及びHiplの転写に影響を及ぼすことが示されており、このことは、Hh経路活性の強い制御が適切な細胞分化及び器官形成のために必要とされることを示唆する。Hhシグナル伝達経路の非制御活性化は、悪性、特に脳、皮膚及び筋肉の悪性、及び脈管形成に関連している。これについての説明は、Hh経路が、細胞周期進行に関連する遺伝子、例えばG1-S遷移に関与しているサイクリンDの活性化により、成人における細胞増殖を調節することが示されていることである。

【0008】

また、SHhは、p21、すなわちサイクリン依存性キナーゼのインヒビターにより介在される細胞周期阻止をブロックする。Hhシグナル伝達はさらに、増殖に関与するEGFR経路における成分 (EGF、Her2) 及び脈管形成に関与するPDGF (PDGF α) 及びVEGF経路における成分を誘発することにより、癌に関連される。Ptc遺伝子における機能的突然変異の損失が、基底細胞母斑症候群 (BCNS)、すなわち多発基底細胞癌 (BCC) により特徴づけられる遺伝病を有する患者において同定されている。

【0009】

異常機能Ptc遺伝子突然変異がまた、高い割合の散发性基底細胞癌腫瘍に関連している (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997))。Ptc機能の損失は、基底細胞癌における非制御Smoシグナル伝達を引き起こすと思われる。同様に、活性化するSmo突然変異が散发性BC腫瘍において同定されており (Xie et al., Nature 391 : 90-2 (1998))、これはSHhの

10

20

30

40

50

ための受容体複合体におけるシグナル化サブユニットとしてのSmoの割合を強調する。

【0010】

ヘッジホッグシグナル伝達の種々のインヒビター、例えばシクロパミン（Cyclopamine）、すなわちG0-G1での細胞周期を阻止し、そしてSCLCにおいてアポトーシスを誘発することが示されている天然のアルカロイドが調べられている。シクロパミンはそのヘプタヘリカル末端への結合によりSmoを阻害すると思われる。フォルスコリン、Gli転写因子の不活性化を維持するタンパク質キナーゼA（PKA）を活性化することによりSmoからの下流のHh経路を阻害することが示されている。それらの及び他の化合物による進歩にかかわらず、ヘッジホッグシグナル化経路の有能なインヒビターのための必要性がある。

【発明の概要】

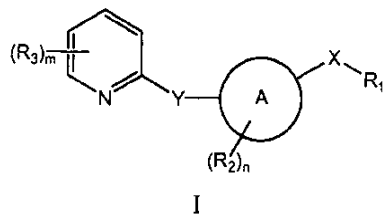
10

【発明の概要】

【0011】

本発明の1つの観点においては、下記一般式（I）：

【化1】



20

【0012】

[式中、Aは、炭素環又は複素環であり；

Xは、アルキレン、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$ 、 NR_4SO 、 NR_4SO_2 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$ 、 NR_4PO 又は $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$ であり；

Yは、不在であるか、 CHR_4 、O、S、SO、 SO_2 又は NR_4 であり；

【0013】

30

R_1 は、アルキル、炭素環又は複素環から成る群から選択され、それらの個々は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アシル、アルキル、ハロアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル、アルカノイルアミン、アルキルスルファモイル、アルキルスルホンアミド、炭素環又は複素環により置換され；ここで前記アミノ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル、アルカノイルアミン、アルキルスルファモイル、アルキルスルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は任意には、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、又は炭素環又は複素環（任意には、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルにより置換される）により置換され；

40

【0014】

R_2 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり、個々の任意には、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより置換され；

【0015】

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、炭素環又は複素環であり、ここで個々のアルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、炭素環及び複素環は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニ

50

トロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより置換され；

【0016】

R₄は、H又はアルキルであり；

mは、0～3であり；

nは、0～3である]で表される新規ヘッジホッグインヒビター、及びその塩及び溶媒化合物が提供される。

【0017】

本発明のもう1つの観点においては、式Iの化合物、及びキャリアー、希釈剤又は賦形剤を含んで成る組成物が供給される。

本発明のもう1つの観点においては、有効量の式Iの化合物を、その必要な哺乳類に投与することを含んで成る癌の処理方法が提供される。

【0018】

本発明のもう1つの観点においては、細胞と式Iの化合物とを接触することを含んで成る、前記細胞におけるヘッジホッグシグナル伝達の阻害方法が提供される。

本発明のもう1つの観点においては、有効量の式Iの化合物を哺乳類に投与することを含んで成る、前記哺乳類におけるヘッジホッグシグナル伝達に関連する疾病又は病状の処理方法が提供される。

本発明のもう1つの観点においては、本発明の化合物の調製方法が提供される。

【発明を実施するための形態】

【発明を実施するための形態】

【0019】

好ましい態様の特定の記載：

“アシル”とは、式-C(0)-Rにより表されるカルボニル含有置換基を意味し、ここで式中、RはH、アルキル、炭素環、複素環、炭素環—置換されたアルキル又は複素環—置換されたアルキルであり、前記アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環は本明細書において定義された通りである。アシル基は、アルカノイル（例えば、アセチル）、アロイル（例えば、ベンゾイル）及びヘテロアロイルを包含する。

【0020】

“アルキル”とは、特にことわらない限り、12個までの炭素原子を有する、枝分れ鎖又は枝なしの、飽和又は不飽和（すなわち、アルケニル、アルキニル）脂肪族炭化水素を意味する。他の用語の一部として使用される場合、例えば“アルキルアミノ”の場合、そのアルキル部分は好ましくは、飽和炭化水素鎖であり、また、不飽和炭化水素鎖、例えば“アルケニルアミノ”及び“アルキニルアミノ”も包含する。“アルキルホスフィネート”とは、-P(0)R-アルキル基を意味し、ここでRはH、アルキル、炭素環—アルキル又は複素環—アルキルである。

【0021】

好ましいアルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2, 2-ジメチルブチル、n-ヘプチル、3-ヘプチル、2-メチルヘキシル及び同様のものを包含する。用語“低級アルキル”、“C₁-C₄アルキル”及び“1～4個の炭素原子のアルキル”とは、同義語であり、そしてメチル、エチル、1-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、1-ブチル、sec-ブチル又はt-ブチルを意味するものとして交換可能的に使用される。

【0022】

特にことわらない限り、置換されたアルキル基は、同じであっても又は異なっても良い、1（好ましくは）、2、3又は4個の置換基を含むことができる。上記置換されたアルキル基の例は、次のものを包含するが、但しそれだけには限定されない：シアノメチル、ニトロメチル、ヒドロキシメチル、トリチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、アミノメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、アルキルオキシカルボニルメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、カルバモイルオキシ

メチル、メトキシメチル、エトキシメチル、*t*-ブトキシメチル、アセトキシメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、トリフルオロメチル、6-ヒドロキシヘキシル、2, 4-ジクロロ (*n*-ブチル)、2-アミノ (イソプロピル)、2-カルバモイルオキシエチル及び同様のもの。

【0023】

アルキル基はまた、炭素環基により置換され得る。例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル及びシクロヘキシルメチル基、及びその対応する-エチル、-プロピル、-ブチル、-ペンチル、-ヘキシル、等を列挙することができる。好ましい置換されたアルキルは、置換されたメチル、例えば“置換されたC_n-C_mアルキル”基と同じ置換基により置換されたメチル基である。置換されたメチル基の例は、基、例えばヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシルメチル (例えば、テトラヒドロピラニルオキシメチル)、アセトメチル、カルバモイルオキシメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、カルボキシメチル、ブロモメチル及びヨードメチルを包含する。

10

【0024】

“アミジン”又は“アミジノ”とは、基-C(NH)-NRRを意味し、ここで個々のRは独立して、H、OH、アルキル、アルコキシ、炭素環、複素環、炭素環-置換されたアルキル、又は複素環-置換されたアルキルであり；又は両Rは一緒に複素環を形成する。好ましいアミジンは基-C(NH)-NH₂である。

【0025】

“アミノ”とは、第一 (すなわち、-NH₂)、第二 (すなわち、-NRH) 及び第三 (すなわち、-NRR) アミンを表し、ここでRは独立して、アルキル、炭素環 (例えば、アリール)、複素環 (例えばヘテロアリール)、炭素環-置換されたアルキル (例えば、ベンジル) 又は複素環-置換されたアルキルであり、又は他方では、2つのR基は、それらが依存する窒素原子と一緒に、複素環を形成する。特定の第二及び第三アミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンである。特定の第二及び第三アミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン及びジイソプロピルアミンである。

20

【0026】

“アミノ-保護基”とは、本明細書において使用される場合、反応が化合物上の他の官能基に対して実施されながら、アミノ基を阻止するか、又は保護するために通常使用される基の誘導体を言及する。そのような保護基の例は、カルバメート、アミド、アルキル及びアリール基、イミン、及び所望するアミノ基を再生するために除去され得る多くの*N*-ヘテロ原子誘導体を包含する。好ましいアミノ保護基は、Boc、Fmoc及びCbzである。それらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見出される。用語“保護されたアミノ”とは、上記アミノ-保護基の1つにより置換されたアミノ基を言及する。

30

40

【0027】

“アリール”とは、単独で又はもう1つの用語の一部として使用される場合、融合されても又はされなくても、企画される炭素原子の数、又は数が企画されない場合、14個までの炭素原子を有する炭素環式芳香族基を意味する。アリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フェナントレニル、ナфтаセニル及び同様のものを包含する (例えば、Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]を参照のこと)。

【0028】

特定の態様においては、アリールはフェニルであり得る。置換されたフェニル又は置換

50

されたアリールとは、特にことわらない限り、ハロゲン (F, Cl, Br, I)、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル (例えば、 C_1 - C_6 アルキル)、アルコキシ (例えば、 C_1 - C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルメチル、アリールスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリル、アリール又は特定される他の基から選択された、1, 2, 3, 4又は5個、例えば1~2、1~3、又は1~4個の置換基により置換されるフェニル基又はアリール基を表す。

【0029】

それらの置換基における1又は複数のメチル (CH) 及び/又はメチレン (CH_2) 基は、上記に示されるそれらの基に類似する基により置換され得る。用語“置換されたフェニル”の例は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：モノー又はジ (ハロ) フェニル基、例えば2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、2、6-ジクロロフェニル、2、5-ジクロロフェニル、3、4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3、4-ジブロモフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル及び同様のもの；モノー又はジ (ヒドロキシ) フェニル基、例えば4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2、4-ジヒドロキシフェニル、その保護された-ヒドロキシ誘導体及び同様のもの；ニトロフェニル基、例えば3-又は4-ニトロフェニル；

【0030】

シアノフェニル基、例えば4-シアノフェニル；モノー又はジ (低級アルキル) フェニル基、例えば4-メチルフェニル、2、4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソ-プロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-プロピル)フェニル及び同様のもの；モノー又はジ (アルコキシ) フェニル基、例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-フェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソプロポキシ)フェニル、4-(t-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル及び同様のもの；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；モノー又はジカルボキシフェニル又は (保護されたカルボキシ) フェニル基、例えば4-カルボキシフェニル；

【0031】

モノー又はジ (ヒドロキシメチル) フェニル又は (保護されたヒドロキシメチル) フェニル、例えば3- (保護されたヒドロキシメチル) フェニル又は3, 4-ジ (ヒドロキシメチル) フェニル；モノー又はジ (アミノメチル) フェニル又は (保護されたアミノメチル) フェニル、例えば2- (アミノメチル) フェニル又は2, 4- (保護されたアミノメチル) フェニル；又はモノー又はジ (N- (メチルスルホニルアミノ)) フェニル、例えば3- (N-メチルスルホニルアミノ)) フェニル。

【0032】

また、用語“置換されたフェニル”とは、次のものを表す：置換基が異なる二置換されたフェニル基、例えば3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル及び同様のもの、及び置換基が異なる三置換されたフェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニル スルホニルアミノ、及び置換基が異なる四置換されたフェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノ。

【0033】

置換されたフェニル基は次のものを包含する：2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシ-フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3、4-ジ

10

20

30

40

50

エトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-フェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基。融合されたアリール環はまた、置換されたアルキル基と同じ態様で、本明細書において特定される置換基のいずれか（例えば、1，2又は3）により置換され得る。

【0034】

“カルバモイル”とは、式-C(O)N(R)₂により表されるアミノカルボニル含有置換基を意味し、式中、RはH、ヒドロキシル、アルコキシ、炭素環、複素環、複素環—置換されたアルキル又はアルコキシであり、ここで前記アルキル、アルコキシ、炭素環及び複素環は本明細書において定義された通りである。カルバモイル基は、アルキルアミノカルボニル（例えば、エチルアミノカルボニル、Et-NH-(O-)、アリールアミノカルボニル（例えば、フェニルアミノカルボニル）、アラルキルアミノカルボニル（例えば、ベンゾイルアミノカルボニル）、ヘテロシクロアミノカルボニル（例えば、ピペリジニルアミノカルボニル）及び特にヘテロアリールアミノカルボニル（例えば、ピリジニルアミノカルボニル）を包含する。

10

【0035】

“カルボシクリル”、“炭素環式”、“炭素環”及び“カルボシクロ”とは、単独で、及び複合基、例えばカルボシクロアルキル基における成分として使用される場合、飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族であり得る、3～14個の炭素原子及び好ましくは3～7個の炭素原子を有する、単、二又は三環式脂肪族環を言及する。好ましい飽和炭素環式基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基を包含し、そしてより好ましくは、シクロプロピル及びシクロヘキシルであり、そして最も好ましくは、シクロヘキシルである。好ましい不飽和炭素環は、前に定義されたような芳香族、例えばアリール基であり、最も好ましくはフェニルである。用語“置換されたカルボシクリル”、“置換された炭素環”及び“置換されたカルボシクロ”とは、特にことわりなく限り、“置換されたアルキル”基と同じ置換基により置換されるそれらの基を意味する。

20

【0036】

“カルボキシ保護基”とは、本明細書において使用される場合、反応が化合物上の他の官能基に対して実施されながら、カルボン酸基を阻止するか又は保護するために通常使用されるカルボン酸基のエステル誘導体の1つを言及する。そのようなカルボン酸保護基の例は、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、アルキル、例えば t -ブチル又は t -アミル、トリチル、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4''-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパ-2-イル、トリメチルシリル、 t -ブチルジメチルシリル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、 β -(トリメチルシリル)エチル、 β -(ジ(n -ブチル)メチルシリル)エチル、 p -トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロパ-1-エン-3-イル及び同様の成分を包含する。

30

40

【0037】

使用されるカルボキシ保護基の種類は、誘導体化されたカルボン酸が分子の他の位置上での続く反応の条件に対して安定性であり、そして分子の残りを破壊しないで適切な点で除去され得る限り、決定的ではない。特に、強い求核性塩基、例えば水酸化リチウム又はNaOH、又は高く活性化された金属水素化物、例えばLiAlH₄を用いる還元条件にカルボキシ保護された分子をゆだねないことは重要である。（そのような厳しい除去条件は、下記に論じられるアミノ保護基及びヒドロキシ保護基を除去する場合、回避される。）好ましいカルボン酸保護基は、アルキル（例えば、メチル、エチル、 t -ブチル）、アリル、ベンジル及び p -ニトロベンジル基である。

【0038】

50

セファロスポリン、ペニシリン及びペプチドに使用される類似するカルボキシー保護基もまた、カルボキシ基置換基を保護するために使用され得る。それらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 5, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5に見出される。用語“保護されたカルボキシ”とは、上記カルボキシー保護基の1つにより置換されるカルボキシ基を言及する。

【0039】

“グアニジン”とは、基-NH-C(NH)-NHRを意味し、式中、RはH、アルキル、炭素環、複素環、炭素環一置換されたアルキル、又は複素環一置換されたアルキルである。特定のグアニジン基は、-NH-C(NH)-NH₂である。

【0040】

“複素環式基”、“複素環式”、“複素環”、“ヘテロシクリル”又は“ヘテロシクロ”とは、単独で、及び複合基、例えばヘテロシクロアルキル基における成分として使用される場合、交換可能的に使用され、そして企画される原子数、一般的に5～約14の環原子を有する、いずれかの単、二又は三環式、飽和又は不飽和、芳香族（ヘテロアリール）又は非芳香族環を言及し、ここで前記環原子は炭素及び少なくとも1つのヘテロ原子（窒素、硫黄又は酸素）及び好ましくは、1～4個のヘテロ原子である。“ヘテロシクロスルホニル”とは、-SO₂-複素環基を意味し；“ヘテロシクロスルフィニル”とは、-SO-複素環基を意味する。

【0041】

典型的には、5員の環は0～2個の二重結合を有し、そして6－又は7－員の環は0～3個の二重結合を有し、そして窒素又は硫黄ヘテロ原子は酸化され得（例えば、SO, SO₂）、そしていずれかの窒素ヘテロ原子が任意には、四量体化され得る。好ましい非芳香族複素環は、モルホリニル（モルホリノ）、ピロリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、2、3-ジヒドロフラニル、2H-ピラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、チエタニル、テトラヒドロチエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、1-メチル-2-ピロリル、ピペラジニル及びピペリジニルを包含する。“ヘテロシクロアルキル”基は、上記で定義されるようなアルキル基に共有結合される、上記で定義されるような複素環基である。

【0042】

硫黄又は酸素原子及び1～3個の窒素原子を含む、好ましい5員の複素環は、チアゾリル、特にチアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イル N-オキシド、チアジアゾリル、特に1、3、4-チアジアゾール-5-イル及び1、2、4-チアジアゾール-5-イル、オキサゾリル、好ましくはオキサゾール-2-イル、及びオキサジアゾリル、例えば1、3、4-オキサジアゾール-5-イル、及び1、2、4-オキサジアゾール-5-イルを包含する。2～4個の窒素原子を含む、好ましい5員の複素環は、イミダゾールイル、好ましくはイミダゾール-2-イル；トリアゾリル、好ましくは1、3、4-トリアゾール-5-イル；1、2、3-トリアゾール-5-イル、1、2、4-トリアゾール-5-イル、及びテトラゾリル、好ましくは1H-テトラゾール-5-イルを包含する。好ましいベンゾ-融合された5-員の複素環はベンズオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イル及びベンズイミダゾール-2-イルである。

【0043】

好ましい6員の複素環は、1～3個の窒素原子及び任意には、硫黄又は酸素原子を含み、そしてピリジル、例えばピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イル；ピリミドイル、好ましくはピリミド-2-イル及びピリミド-4-イル；トリアジニル、好ましくは1、3、4-トリアジン-2-イル及び1、3、5-トリアジン-4-イル；ピリダジニル、特にピリダジン-3-イル、及びピラジニルを包含する。ピリジンN-オキシド及びピ

10

20

30

40

50

リダジンN-オキシド及びピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル及び1, 3, 4-トリアジン-2-イル基が好ましい基である。任意に置換された複素環についての置換基、及び上記で論じられている5-及び6-員の環システムのさらなる例は、W. Druckheimer et al, アメリカ特許第4,278,793号に見出され得る。

【0044】

“ヘテロアリール”とは、単独で、及び複合基、例えばヘテロアラルキル基における成分として使用される場合、企画される原子数を有するいずれかの単、二、又は三環式芳香族環システムを言及し、ここで少なくとも1つの環は、窒素、酸素及び硫黄から選択された1~4個のヘテロ原子を含む5-、6-又は7-員の環であり、そして好ましくは、少なくとも1つのヘテロ原子は窒素である (Lang's Handbook of Chemistry, 上記)。上記ヘテロアリール環のいずれかがベンゼン環に融合されるいずれかの二環式基が定義に含まれる。窒素又は酸素がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましい。

10

【0045】

次の環システムは、用語“ヘテロアリール”により示されるヘテロアリール（置換されるか又は置換されていない）基の例である：チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアチアジニル、オキサチアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、テトラゾロ[1, 5-b]ピリダジニル及びプリニル、並びにベンゾ-融合された誘導体、例えばベンズオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル及びインドリル。

20

【0046】

“ヘテロアリール”の特に好ましい基は、次のものを包含する：1, 3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル ナトリウム塩、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアゾール-5-イル、2-メチル-1, 3, 4-チアゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-1, 3, 4-チアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1, 3, 4-チアゾール-5-イル ナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1, 3, 4-チアゾール-5-イル、1, 3-オキサゾール-2-イル、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-チオ1-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト)-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル ナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル ナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1, 2, 3-チアゾール-5-イル、1-メチル-1, 2, 3-チアゾール-5-イル、2-メチル-1, 2, 3-チアゾール-5-イル、4-メチル-1, 2, 3-チアゾール-5-イル、ピリド-2-イル N-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-5, 6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5, 6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イル、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イル ナトリウム塩、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル ナトリウム塩、2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-

30

40

50

3-イル、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ-アス-トリアジン-3-イル、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ- 2、6-ジメチルアス-トリアジン-3-イル、 テトラゾロ[1、5-b]ピリダジン-6-イル 及び 8-アミノテトラゾロ[1、5-b]-ピリダジン- 6-イル。

【0047】

“ヘテロアリアル”の他の基は次のものを包含する：4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1、3-チアゾール-2-イル、 4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1、3-チアゾール-2-イルナトリウム塩、 1、3、4-トリアゾール-5-イル、 2-メチル-1、3、4-トリアゾール-5-イル、 1H-テトラゾール-5-イル、 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、 1-(1-(ジメチルアミノ)エタ-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、 1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、 1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルナトリウム塩、 1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、 1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルナトリウム塩、 1、2、3-トリアゾール-5-イル、 1、4、5、6-テトラヒドロ-5、6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、 1、4、5、6-テトラヒドロ-4-(2-ホルミルメチル)-5、6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イルナトリウム塩、 2、5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、 テトラゾロ[1、5-b]ピリダジン-6-イル、 及び 8-アミノテトラゾロ[1、5-b]ピリダジン-6-イル。

【0048】

“ヒドロキシー保護基”とは、本明細書において使用される場合、反応が化合物上の他の官能基に対して行われながら、ヒドロキシ基を阻止するか又は保護するために通常使用されるヒドロキシ基の誘導体を言及する。そのような保護基の例は、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル及びシリルエーテル（例えば、TBS、TBDPS）基を包含する。それらの基のさらなる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見いだされる。用語“保護されたヒドロキシ”とは、上記ヒドロキシー保護基の1つにより置換されるヒドロキシ基を言及する。

【0049】

“医薬的に許容できる塩”とは、酸及び塩基付加塩を包含する。“医薬的に許容できる酸付加塩”とは、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、そして無機酸、例えば塩酸、臭酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸及び同様のもの、及び有機酸により形成されるそれらの塩を言及し、ここで前記有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アラリアチック、複素環式、カルボキシル及びスルホンクラスの有機酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、バモ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸及び同様のものから選択され得る。

【0050】

“医薬的に許容できる塩基付加塩”とは、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩及び同様のものから誘導されるそれらを包含する。アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が特に好ましい。医薬的に許容できる有機非毒性塩基から成る誘導される塩は、第一、第二及び第三アミン、置換されたアミン、例えば天然に存在する置換されたアミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、TEA、トリプロピルアミン、エタノー

ルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロリン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミド、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂及び同様のものの塩を包含する。特に好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【0051】

“ホスフィネート”とは、 $-P(O)R-OR$ を意味し、ここで個々のRは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のホスフィネート基は、アルキルホスフィネート（すなわち、 $-P(O)R-O$ -アルキル）、例えば- $P(O)Me-OEt$ である。

10

【0052】

“スルファモイル”とは、 $-SO_2-N(R)_2$ を意味し、ここで個々のRは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルファモイル基は、アルキルスルファモイル、例えばメチルスルファモイル（ $-SO_2-NHMe$ ）；アリールスルファモイル、例えばフェニルスルファモイル；アラルキルスルファモイル、例えばベンジルスルファモイルである。

【0053】

“スルフィニル”とは、 $-SO-R$ 基を意味し、ここでRは、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルフィニル基は、アルキルスルフィニル（すなわち、 $-SO$ -アルキル）、例えばメチルスルフィニル；アリールスルフィニル（すなわち、 $-SO$ -アリール）、例えばフェニルスルフィニル；アラルキルスルフィニル、例えばベンジルスルフィニルである。

20

【0054】

“スルホンアミド”とは、 $-NR-SO_2-R$ を意味し、ここで個々のRは独立して、H、アルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルホンアミド基は、アルキルスルホンアミド（例えば、 $-NH-SO_2$ -アルキル）、例えばメチルスルホンアミド；アリールスルホンアミド（すなわち、 $-NH-SO_2$ -アリール）、例えばフェニルスルホンアミド；アラルキルスルホンアミド、例えばベンジルスルホンアミドである。

30

【0055】

“スルホニル”とは、 $-SO_2-R$ 基を意味し、ここでRはアルキル、炭素環、複素環、カルボシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルである。特定のスルホニル基は、アルキルスルホニル（すなわち、 $-SO_2$ -アルキル）、例えばメチルスルホニル；アリールスルホニル、例えばフェニルスルホニル；アラルキルスルホニル、例えばベンジルスルホニルである。

【0056】

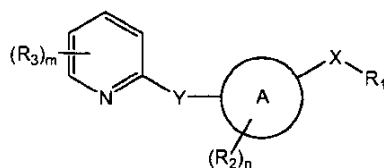
句“及びその塩及び溶媒化合物”とは、本明細書において使用される場合、本発明の化合物が塩及び溶媒化合物形の1つで又はそれらの混合物として存在することができることを意味する。例えば、本発明の化合物は、1つの特定の塩及び溶媒化合物形において実質的に純粋であり、又は複数の塩又は溶媒化合物形の混合物であり得る。

40

【0057】

本発明は、下記一般式I：

【化 2】



I

10

【0058】

[式中、A、X、Y、R₁、R₂及びR₃は、本明細書において定義された通りである]を有する新規化合物を供給する。

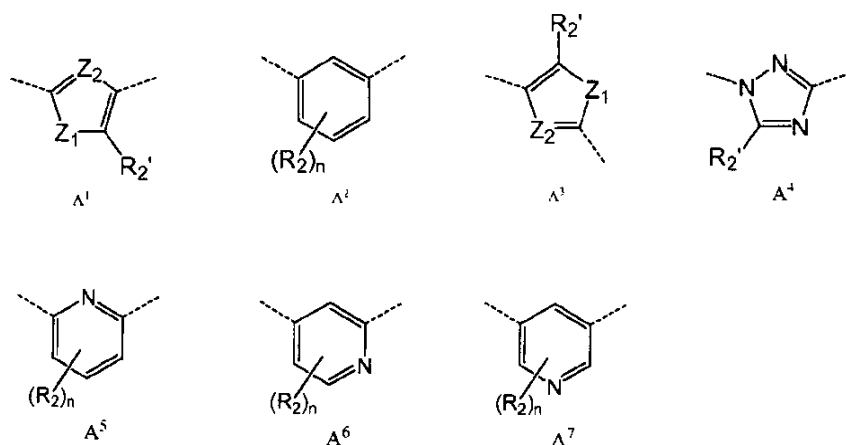
【0059】

Aは、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシから成る群から選択された、0～3個（例えば、nは0～3である）のR₂基により置換される炭素環又は複素環であり、個々は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより置換され；特定の態様においては、Aは任意に置換されたアリール又はヘテロアリールである。特定の態様においては、Aは任意に置換されたベンゼン、チオフェン、チアゾール、イミダゾール、ピロール、N-アルキルピロール、ピリジン、ピラゾール又はN-アルキルピラゾールである。特定の態様においては、Aは下記A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶及びA⁷から成る群から選択された環である：

20

【0060】

【化 3】



30

40

【0061】

ここで、Z₁はO、S又はNR₅であり、ここでR₅はH又はアルキルであり；Z₂はCH、CR₂又はNであり；R₂はハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり、個々はヒドロキシル、ハロゲン、アミン、ニトロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより任意に置換され；R₂'はH、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり、個々はヒドロキシル、ハロゲン、アミン、ニトロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより任意に置換され；そしてnは0～3である。特定の態様においては、Aは式A¹の環である。特定の態様においては、Aは式A¹の環であり、ここでZ₁はSであり、そしてZ₂はCH又はNである。

50

【0062】

もう1つの態様においては、Aは式A¹の環であり、ここでZ₁はSであり、そしてZ₂はCH、すなわちチオフェンである。もう1つの態様において、Aは式A¹の環であり、ここでZ₁はSであり、そしてZ₂はN、すなわちチアゾールである。もう1つの態様において、Aは式A¹の環であり、ここでR₂はHである。特定の態様においては、Aは式A¹の環であり、ここでR₂はメチルである。もう1つの態様において、Aは環A¹であり、ここでR₂はメチルである。特定の態様において、Aは環A²である。もう1つの態様において、Aは式A¹の環であり、ここでR₂は不在であり、すなわちnは0である。もう1つの態様においては、nは1であり、そしてR₂はClである。もう1つの特定の態様においては、Aは式A³の環である。

【0063】

10

1つの態様においては、Aは式A³の環であり、ここでZ₁はSであり、そしてZ₂はN、すなわちチアゾールである。もう1つの態様において、Aは式A³の環であり、ここでZ₁はSであり、Z₂はNであり、そしてR₂はClである。もう1つの態様において、Aは式A³の環であり、ここでZ₁はSであり、Z₂はCH（すなわち、チオフェン）であり、そしてR₂はClである。

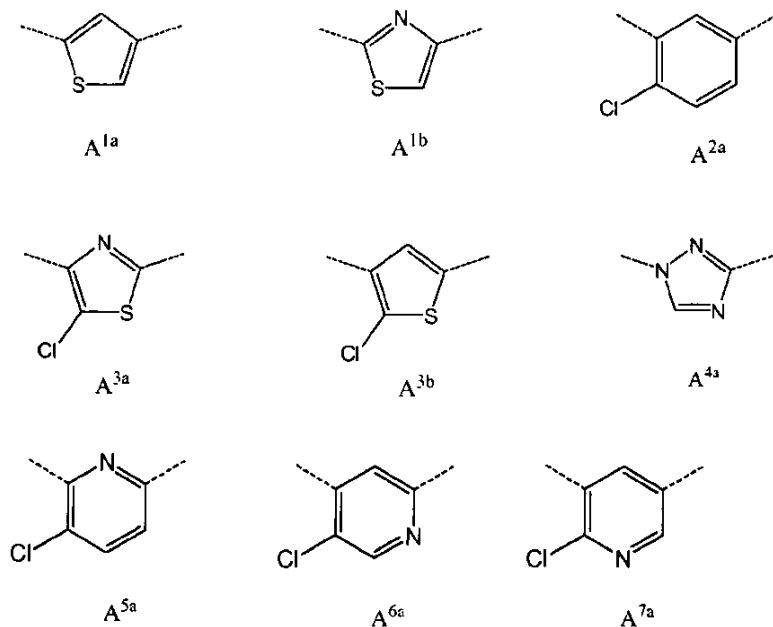
【0064】

特定の態様においては、Aは、下記環A^{1a}、A^{1b}、A^{2a}、A^{3a}、A^{3b}、A^{4a}、A^{5a}、A^{6a}、A^{7a}である：

【0065】

【化4】

20



30

【0066】

特定の態様においては、Aは式A^{1a}の環である。もう1つの態様において、Aは式A^{1b}の環である。もう1つの態様において、Aは式A^{2a}の環である。もう1つの態様においては、Aは式A^{3a}の環である。もう1つの態様においては、Aは式A^{3b}の環である。もう1つの態様においては、Aは式A^{4a}の環である。

【0067】

Xは、アルキレン、NR₄C(O)、NR₄C(S)、N(C(O)R₁)C(O)、NR₄SO、NR₄SO₂、NR₄C(O)NH、NR₄C(S)NH、C(O)NR₄、C(S)NR₄、NR₄PO又はNR₄PO(OH)であり、ここでR₄はH又はアルキルである。特定の態様においては、Xは、環AとR₁との環でアミド結合を形成するNR₄C

50

(O)である。もう1つの態様においては、Xは、環Aと R_1 との間でチオアミド結合を形成する $N_4C(S)$ である。もう1つの態様においては、Xは、環Aと R_1 との間でウレア結合を形成する $NR_4C(O)NH$ である。もう1つの態様においては、Xは、環Aと R_1 との環でチオウレア結合を、 NR_2 と共に形成する $NR_4C(S)NH$ である。もう1つの態様においては、Xは、 $N(C(O)R_1)C(O)$ 、すなわちそれらの間に2つの $-C(O)R_1$ 基を有する窒素である。

【0068】

Yは不在であるか、 CHR_4 、O、S、SO、 SO_2 又は NR_4 であり、ここで R_4 は本明細書において定義された通りである。特定の態様においては、Yは CHR_4 である。特定の態様においては、YはOである。特定の態様においては、YはSである。特定の態様においては、YはSOである。特定の態様においては、Yは SO_2 である。もう1つの態様においては、Yは不在であり、すなわち環Aはピリジル環に2-位置で直接結合される。

10

【0069】

R_1 は、アルキル、炭素環又は複素環から成る群から選択され、それらの個々は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、カルボニル（すなわち、 $=O$ ）、ニトロ、シアノ、アシル、アルキル、ハロアルキル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、アルキルチオ、カルバモイル、アシルアミノ、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環により置換され；前記アミノ、アミジノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、アルキルチオ、カルバモイル、アシルアミノ、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は任意には、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボニル、又はアミノ、アルキル、アルコキシ、アシル、スルホニル、スルフィニル、ホスフィネート、炭素環又は複素環（任意には、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシル、カルボニル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、スルホニル、スルフィニル、アシル、炭素環又は複素環により置換される）により置換される。

20

【0070】

もう1つの態様においては、 R_1 は、アルキル、炭素環又は複素環から成る群から選択され、それらの個々は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アシル、アルキル、ハロアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル（すなわち、 $-CONR-$ アルキル、ここでRはH又はアルキルである）、アルカノイルアミン（すなわち、 $-NRCO-$ アルキル、ここでRはH又はアルキルである）、アルキルスルファモイル（すなわち、 $-SO_2NR-$ アルキル、ここでRはH又はアルキルである）、アルキルスルホンアミド（すなわち、 $-NR-SO_2-$ アルキル、ここでRはH又はアルキルである）、炭素環又は複素環により置換され；ここで前記アミノ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル、アルカノイルアミン、アルキルスルファモイル、アルキルスルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は任意には、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、又は炭素環又は複素環（任意には、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルにより置換される）により置換される。

30

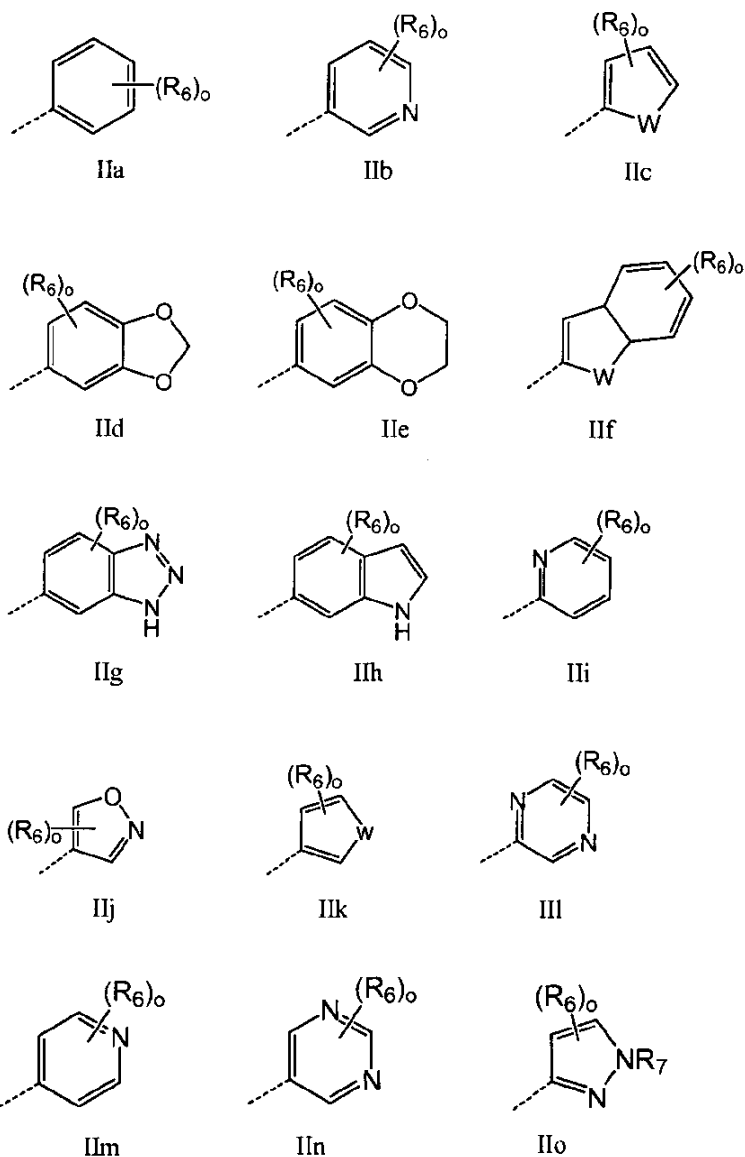
【0071】

特定の態様においては、 R_1 は任意に置換されたアリール又はヘテロアリールである。特定の態様においては、 R_1 は任意に置換されたフェニル基である。もう1つの特定の態様においては、 R_1 は任意に置換されたピリジン基である。特定の態様においては、 R_1 は、下記式IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk、IIl、IIm、IIIn又はIIoの環であり：

40

【0072】

【化 5】



【0073】

式中、WはO、S又はNR₇であり、ここでR₇はH、アルキル、アシル、炭素環又は複素環であり、ここで前記アルキル、アシル、炭素環及び複素環は1～3個のアミノ、ハロゲン、ヒドロキシル及びハロアルキルにより、それぞれ任意に置換され；oは0～3である。特定の態様においては、WはSである。

【0074】

R₆は個々の場合、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボキシル、アミジノ、グアニジノ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アシル、アルキル、ハロアルキル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、アルキルチオ、カルバモイル、アシルアミノ、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環又は複素環であり；ここで前記アミノ、アミジノ、アルキル、アシル、スルホニル、スルフィニル、アルコキシ、アルキルチオ、カルバモイル、アシルアミノ、スルファモイル、スルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボニル、又はアミノ、アルキル、アルコキシ、アシル、スルホニル、スルフィニル、ホスフィネート、炭素環又は複素環（ヒドロキシル、カルボキシル、カルボニル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコ

キシ、アルキルチオ、スルホニル、スルフィニル、アシル、炭素環又は複素環により任意に置換される)により任意に置換される。

【0075】

特定の態様においては、 R_6 は個々の場合、独立して、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、カルボニル、ニトロ、シアノ、アシル、アルキル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル、アルカノイルアミン、アルキルスルファモイル、アルキルスルホンアミド、炭素環又は複素環であり；前記アミノ、アルキル、カルボニル、アシル、スルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、アルコキシ、アルキルカルバモイル、アルカノイルアミン、アルキルスルファモイル、アルキルスルホンアミド、炭素環及び複素環置換基は、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、又は炭素環又は複素環（任意には、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ又はアシルにより置換される）により置換される。

10

【0076】

特定の態様においては、 R_6 は個々の場合、独立して、任意に置換されたアルキル（例えば、メチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノメチル、ピペリジニルメチル、モルホリノメチル、チオモルホリノメチル）；ハロゲン（例えば、クロロ）；アルコキシ（例えば、メトキシ）；カルボニル（例えば、モルホリノカルボニル、アセチル）；複素環（例えば、モルホリノ、N-メチル-ピペラジン-4-イル、N-アセチル-ピペラジン-4-イル、1H-1, 2, 4-チアゾール）；アルキルアミノ（例えば、i-ブチルアミノ、ベンジルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ジメチルアミノエチルアミノ、モルホリノエチルアミノ、モルホリノプロピルアミノ、ピロリジン-2-オン-置換されたプロピルアミノ、イミダゾール-エチルアミノ、イミダゾール-プロピルアミノ）；アリールアミノ（例えば、フェニルアミノ）；

20

【0077】

アルキルカルバモイル（例えば、ジメチルカルバモイル、i-ブチルアミノカルボニル）；アルキルスルファモイル（例えば、プロピルアミノスルホニル、i-ブチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジメチルアミノエチル、ヒドロキシエチルアミノスルホニル、メトキシエチルアミノスルホニル、メトキシプロピルアミノスルホニル、メチルスルホニルエチルアミノスルホニル、イミダゾール-置換されたプロピルアミノスルホニル、ヒドロキシプロピルアミノスルホニル、2-ヒドロキシプロピルアミノスルホニル）；又はスルホニル（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、アミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルスルホニル、N-メチル-ピペラジン-4-イル-スルホニル、モルホリノ-4-イル-スルホニル、トリフルオロメチルスルホニル）である。

30

【0078】

特定の態様においては、 R_7 はHである。もう1つの特定の態様においては、 R_7 は任意に置換されたアシルである。もう1つの特定の態様においては、 R_7 は任意に置換されたアルキル（例えば、メチル）である。もう1つの特定の態様においては、 R_7 は任意に置換されたアシル（例えば、アセチル、ベンゾイル）である。もう1つの特定の態様においては、 R_7 は任意に置換されたアリール基（例えば、フェニル、ベンジル）である。

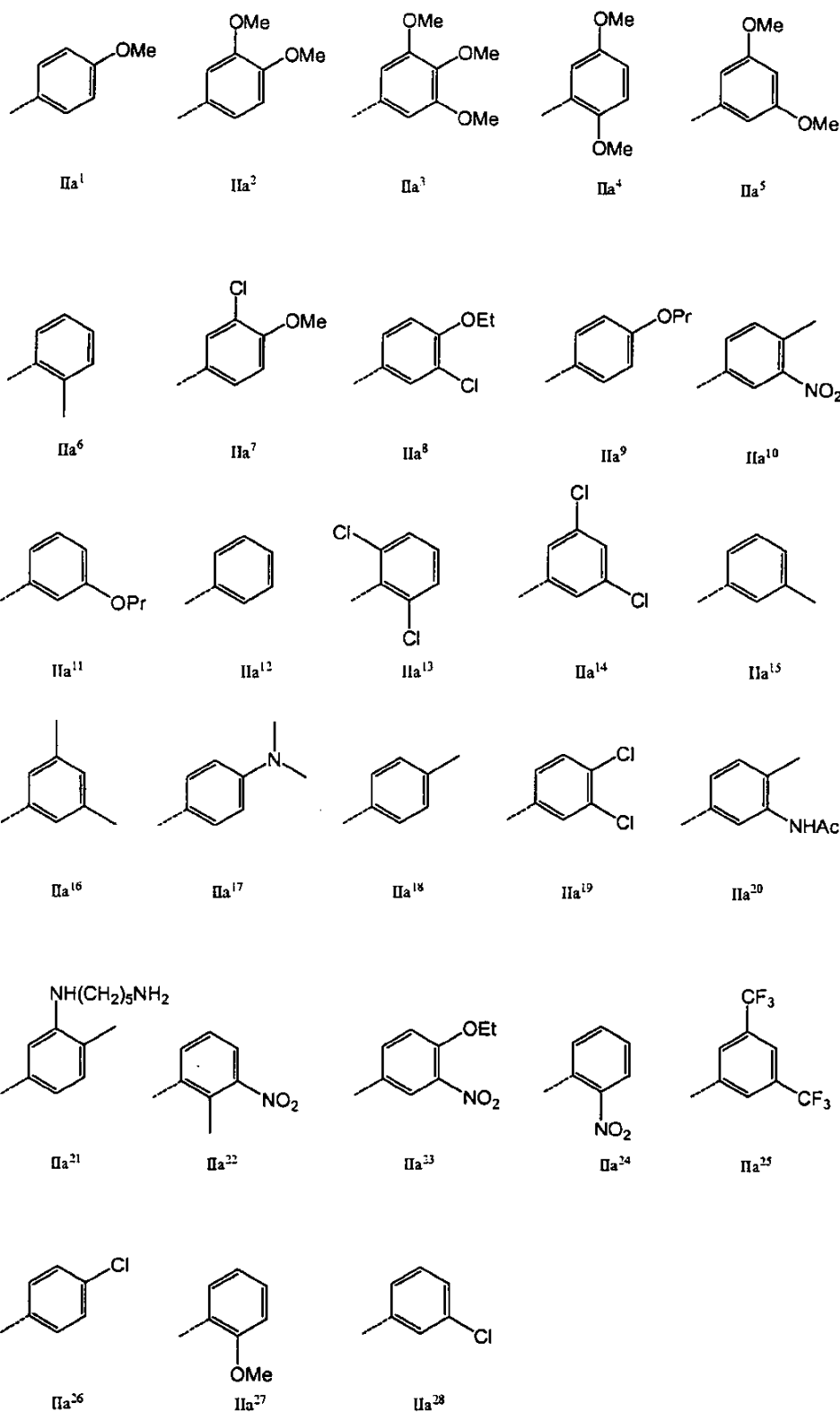
【0079】

40

特定の態様においては、 R_1 は、式IIaの基である。そのような態様においては、 R_6 はアルコキシであり、そしてoは、1, 2又は3である。特定のIIa基は、下記IIa¹-IIa²⁸である：

【0080】

【化 6】

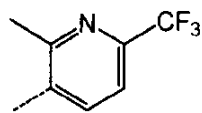
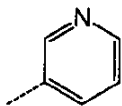
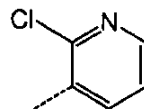


【0081】

もう1つの特定の態様においては、R₁は式IIbの基である。そのような態様においては、R₆はアルキル又はハロアルキル（例えば、CF₃）であり得る。特定のIIb基は、下記IIb¹-IIb³である：

【0082】

【化 7】

IIb¹IIb²IIb³

10

【0083】

特定の態様においては、 R_1 は式IIcの基である。そのような態様においては、 W は S であり、そして o は0である。もう1つの特定の態様においては、 R_1 は式IIIdの基である。そのような態様においては、 o は0であり得る。もう1つの特定の態様においては、 R_1 は式IIeの基である。そのような態様においては、 o は0である。もう1つの特定の態様においては、 R_1 は式IIIfの基である。そのような態様においては、 o は0であり得る。

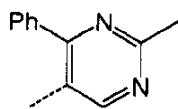
【0084】

もう1つの特定の態様においては、 R_1 は、式IIInの基である。そのような態様においては、 o は0又は2であり、そして R_6 はアルキル又はアリールであり得る。特定の態様においては、基IIInは下記式IIIn¹を有する。

20

【0085】

【化 8】

IIIn¹

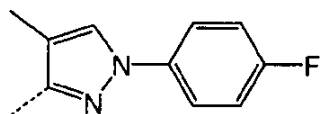
30

【0086】

もう1つの特定の態様においては、 R_1 は、式IIIoの基である。そのような態様においては、 o は0又は2であり、そして R_6 はアルキル又はアリールであり得る。特定の態様においては、基IIIoは下記式IIIo¹を有する。

【0087】

【化 9】

IIIo¹

40

【0088】

R_2 はハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アシル又はアルコキシであり、個々は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより置換される。 n は0～3、例えば0又は1である。特定の対応にお

50

いては、 R_2 はヒドロキシルである。特定の態様においては、 R_2 はアルキル、又はハロゲン、メチル又はトリフルオロメチルにより置換されるアルキルである。特定の態様においては、 R_2 はアシル、例えばアルカノイル、例えばアセチルである。特定の態様においては、 R_2 はハロゲン、例えばCl又はFである。もう1つの特定の態様においては、 R_2 はアルコキシ、例えばメトキシ又はエトキシである。

【0089】

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環であり、個々のアルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、スルフィニル、スルホニル、炭素環又は複素環は任意

10

【0090】

特定の態様においては、 R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシ、アルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、炭素環又は複素環であり、ここで個々のアルキル、アシル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルスルフィド、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、炭素環又は複素環は任意には、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、ニトロ、アルキル、アシル、アルキルスルホニル又はアルコキシにより置換され；そしてmは0～3である。

20

【0091】

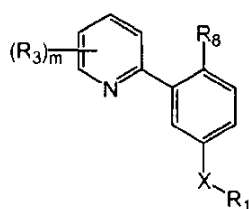
特定の態様においては、 R_3 は、ハロゲン（例えば、F）、カルボキシ、又は任意に置換されたアルキル（例えば、メチル、ヒドロキシメチル、ジメチルアミノメチル）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル）、又はカルバモイル（例えば、ジメチルアミノカルボニル）である。特定の態様においては、mは0であり、すなわち R_3 は不在である。もう1つの特定の態様においては、mは1～3である。

【0092】

特定の態様においては、本発明の化合物は、下記一般式Ib：

【化10】

30



Ib

40

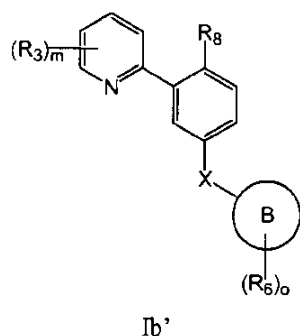
【0093】

[式中、X、 R_1 、 R_3 及びmは本明細書において定義される通りであり、そして R_8 はハロゲンである]により表される。1つの態様においては、本発明の化合物は、一般式Ibを有し、ここでXは NR_4CO である。さらなる態様においては、化合物は式Ibのものであり、そして R_3 はH又はメチルである。

【0094】

もう1つの特定の態様においては、本発明の化合物は、下記式Ib'：

【化 1 1】



10

【0095】

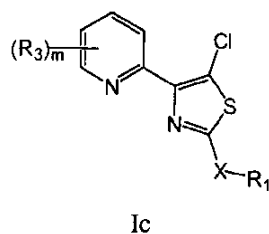
[式中、X、 R_3 、 R_6 、m及びoは本明細書において定義され通りであり； R_8 はハロゲンであり；そして環Bは炭素環又は複素環である]により表される。特定の態様においては、 R_8 はClである。特定の態様においては、環Bはフェニル又はピリジルである。特定の態様においては、Xは $NR_4C(O)$ であり、そして R_4 は本明細書において定義される通りである。

【0096】

もう1つの特定の態様においては、本発明の化合物は、下記一般式Ic：

20

【化 1 2】



30

【0097】

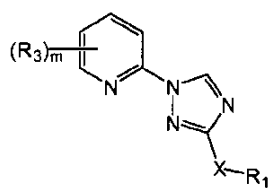
[式中、X、 R_1 、 R_3 及びmは本明細書において定義される通りである]を有する。1つの態様においては、本発明の化合物は、一般式Ibを有し、そしてXは NR_4CO でアル。さらなる態様においては、化合物は式Icのものであり、そして R_3 はH又はメチルであり、そしてmは0又は1である。

【0098】

もう1つの特定の態様においては、本発明の化合物は、下記一般式Id：

40

【化 1 3】



Id

10

【0099】

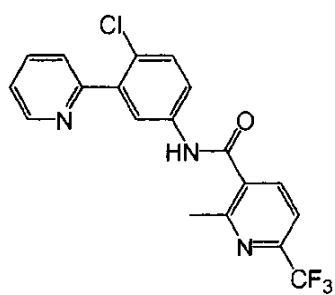
[式中、X、 R_1 、 R_3 及びmは本明細書において定義される通りである]を有する。1つの態様においては、本発明の化合物は、一般式Ibを有し、そしてXは NR_4CO である。さらなる態様においては、化合物は式Idのものであり、そして R_3 はH、Cl又はトリフルオロメチルであり、そしてmは0又は1である。

【0100】

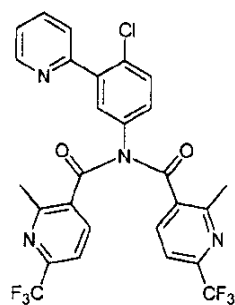
本発明の特定の化合物は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：

【化 1 4】

1

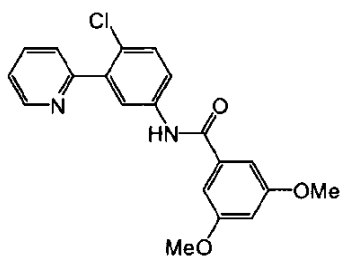


2

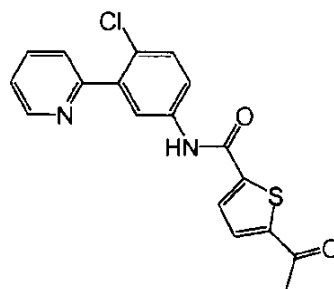


10

3

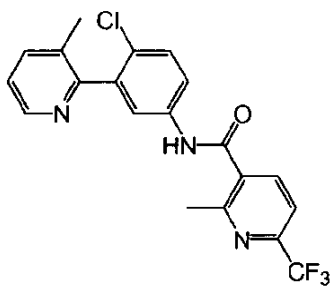


4

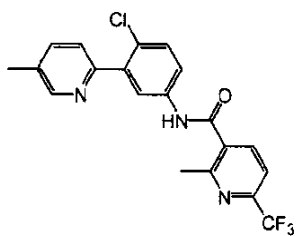


20

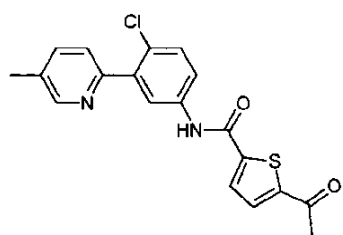
5



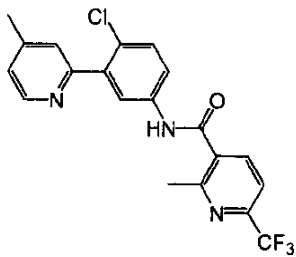
6



7

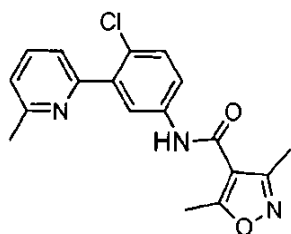


8

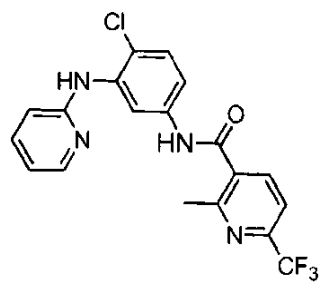


30

9



10

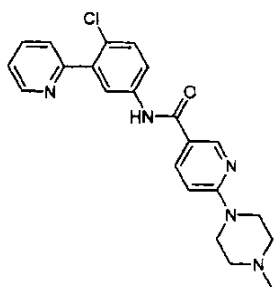


40

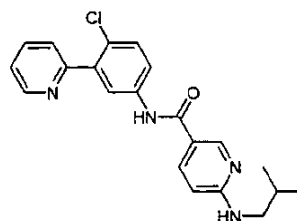
【0 1 0 1】

【化 1 5】

11

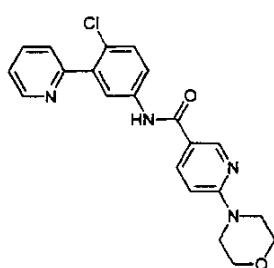


12

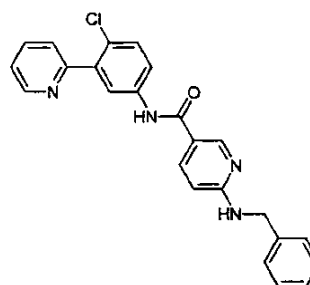


10

13

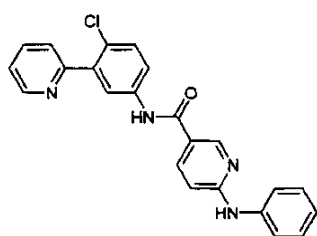


14

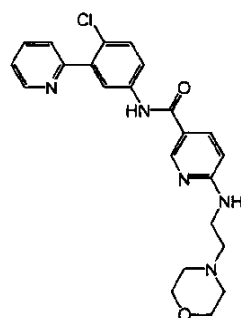


20

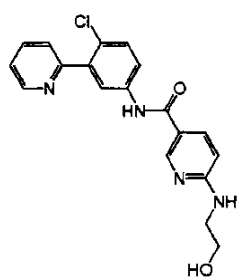
15



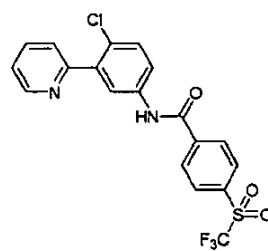
16



17

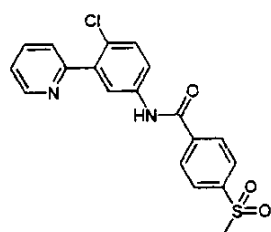


18

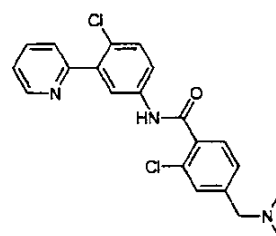


30

19



20

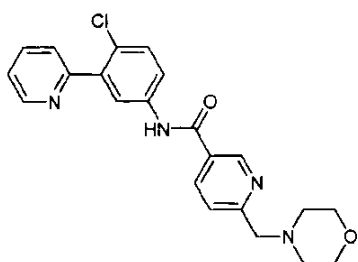


40

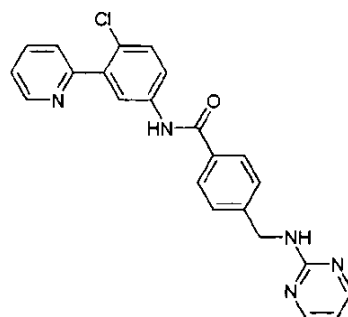
【0 1 0 2】

【化 1 6】

21

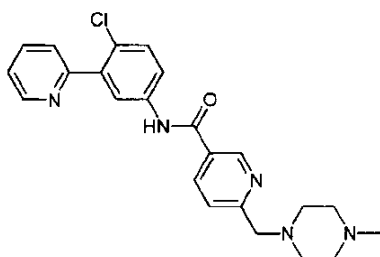


22

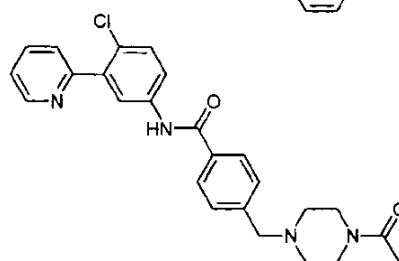


10

23

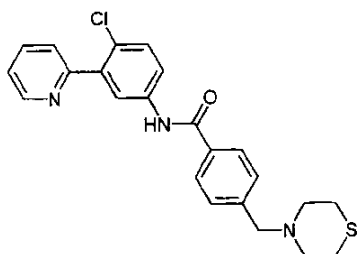


24

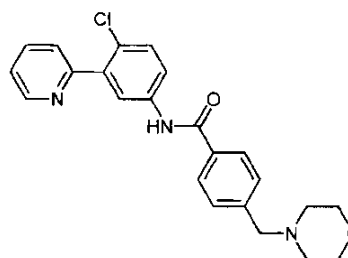


20

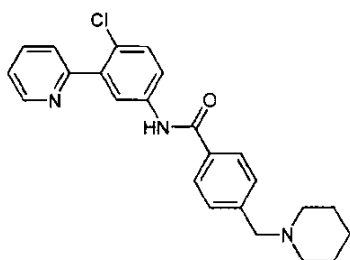
25



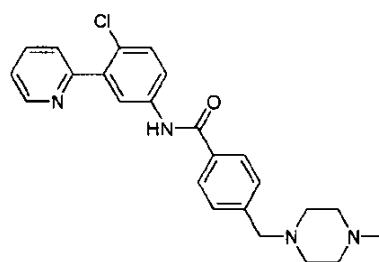
26



27

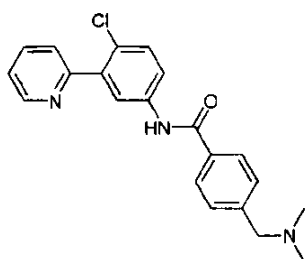


28

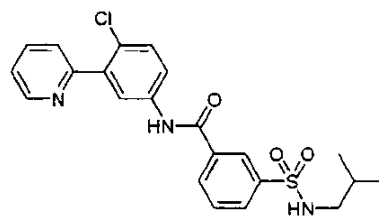


30

29



30

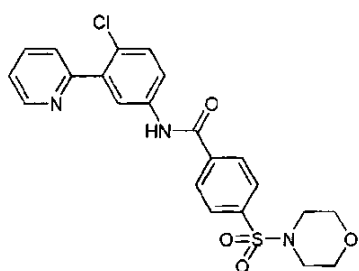


40

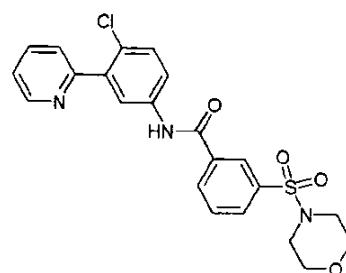
【 0 1 0 3 】

【化 1 7】

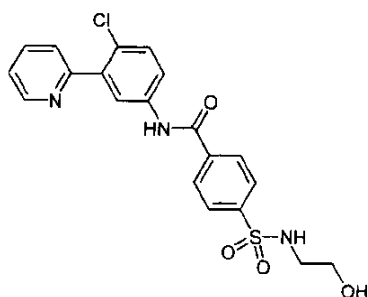
31



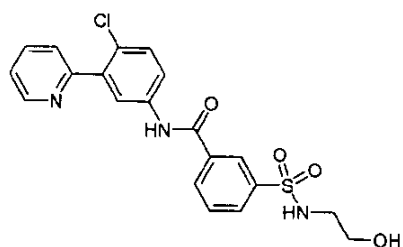
32



33

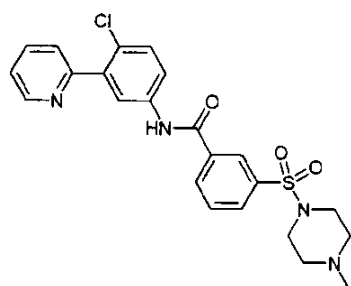


34

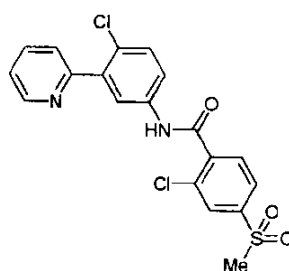


10

35

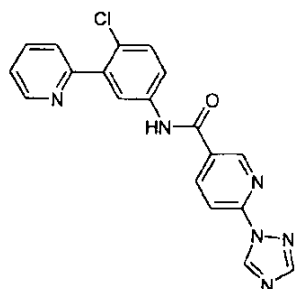


36

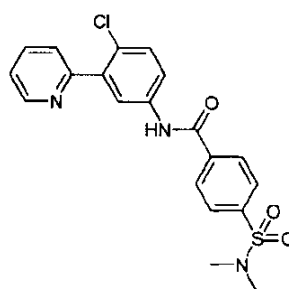


20

37

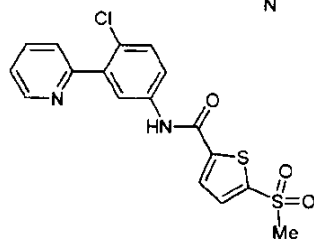


38

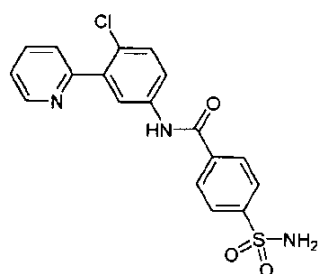


30

39



40

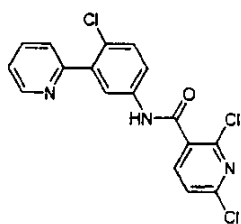


40

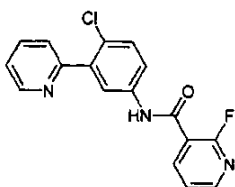
【 0 1 0 4】

【化 1 8】

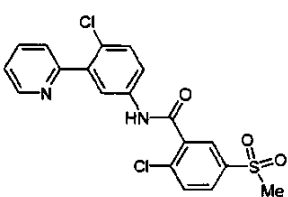
41



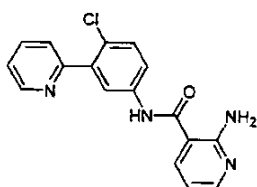
43



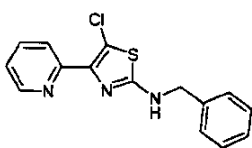
45



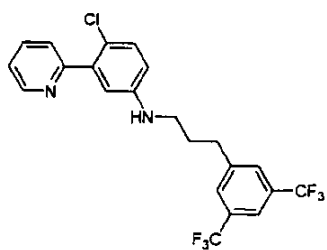
47



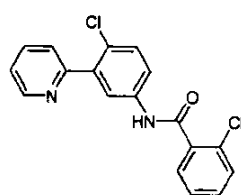
49



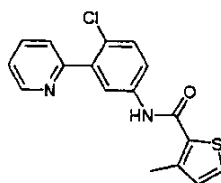
51



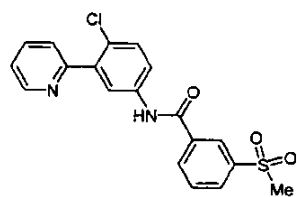
42



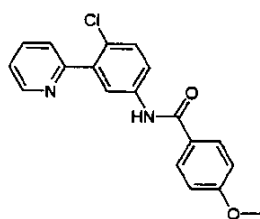
44



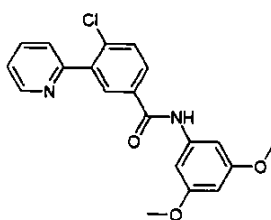
46



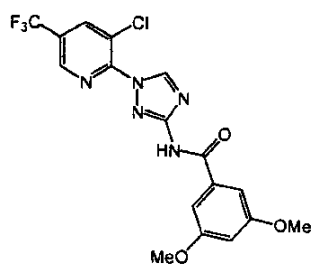
48



50



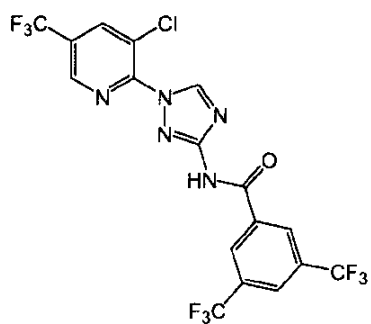
52



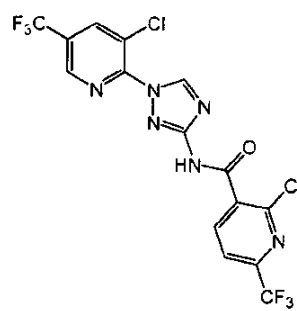
【 0 1 0 5】

【化 1 9】

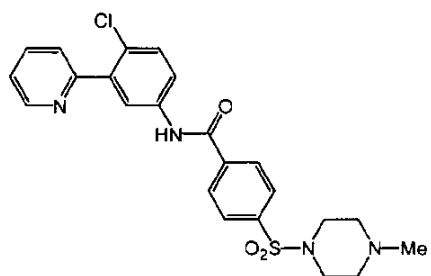
53



54

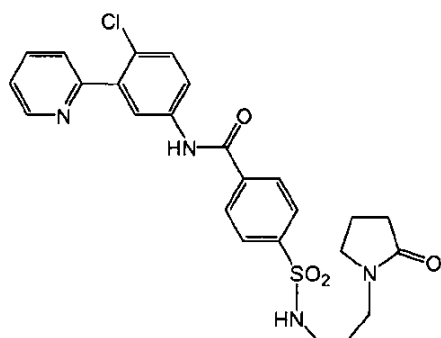


55

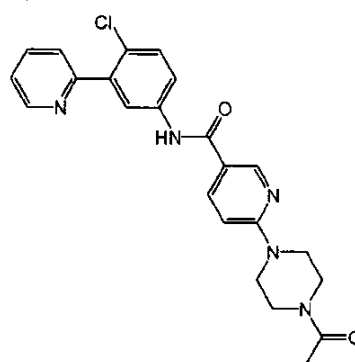


【化 2 0】

61

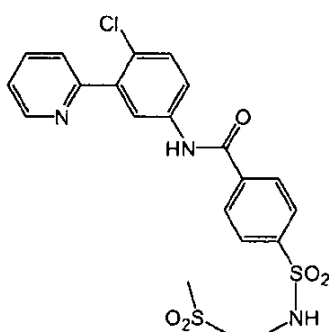


62

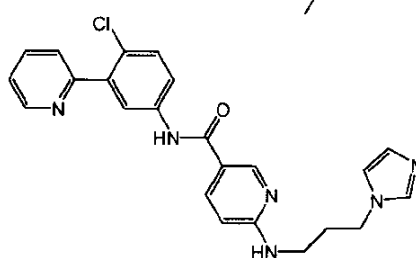


10

63

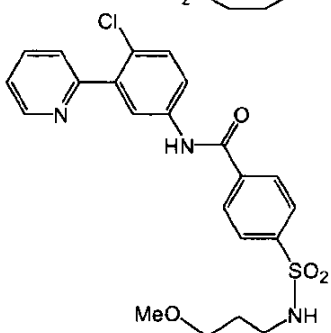


64

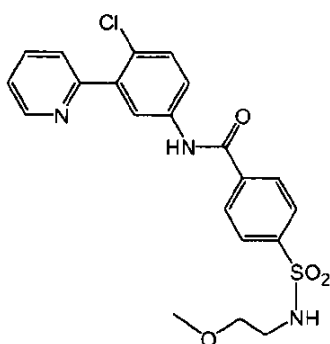


20

65

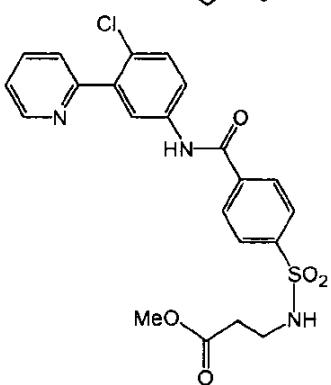


66

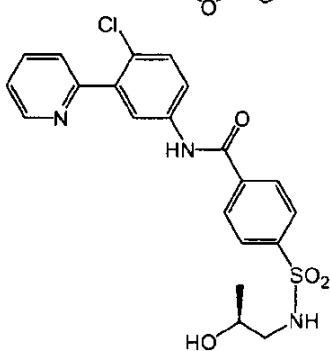


30

67



68

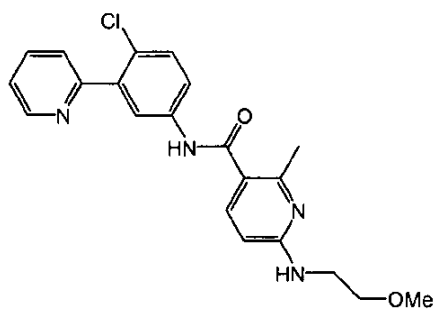


40

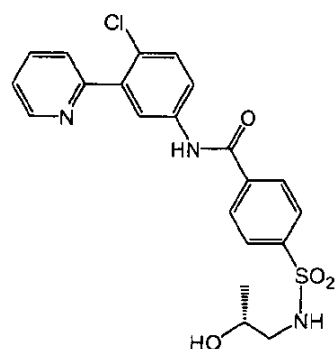
【 0 1 0 7】

【化 2 1】

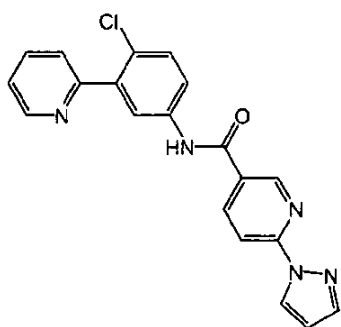
69



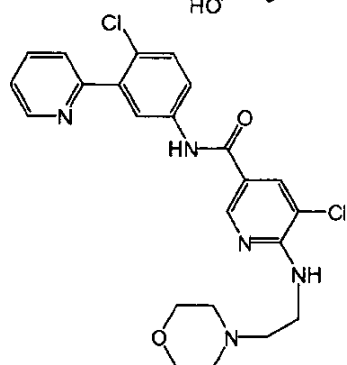
70



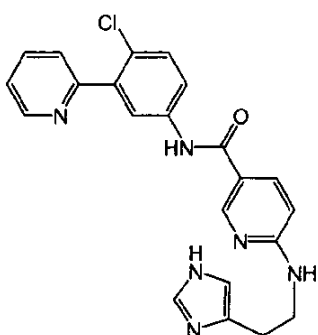
71



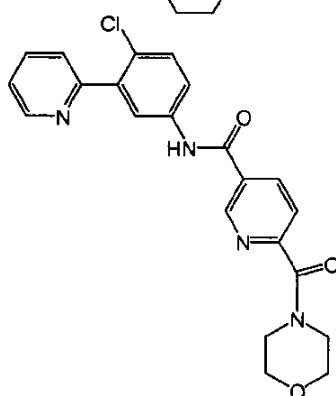
72



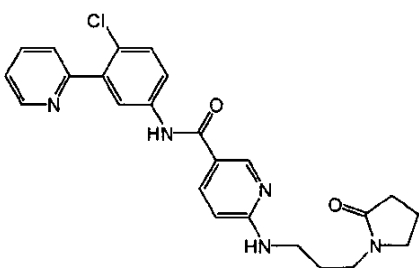
73



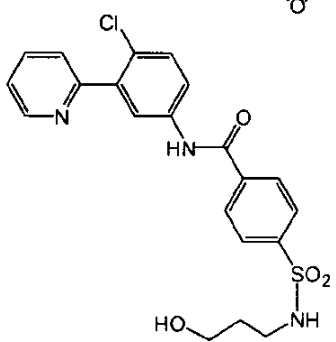
74



75



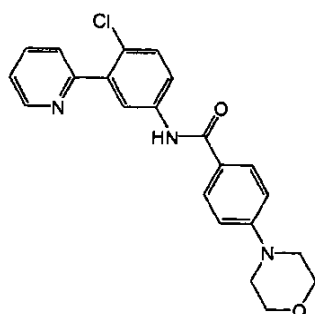
76



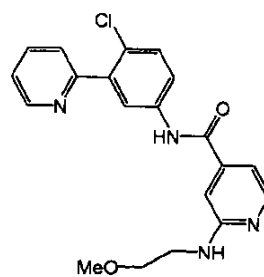
【 0 1 0 8】

【化 2 2】

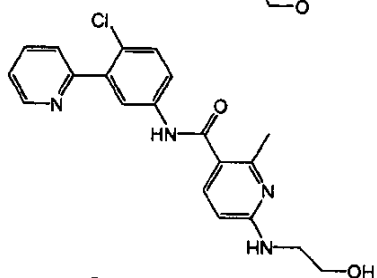
77



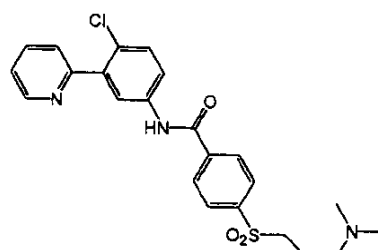
78



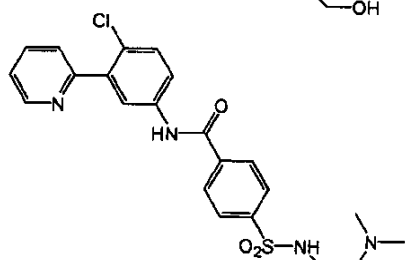
79



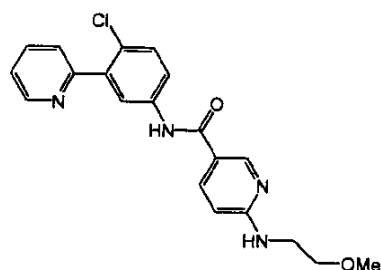
80



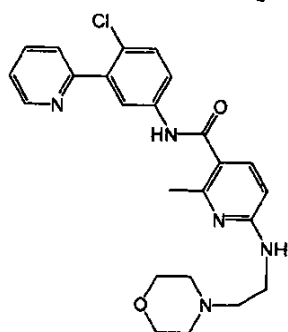
81



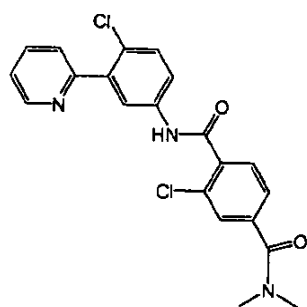
82



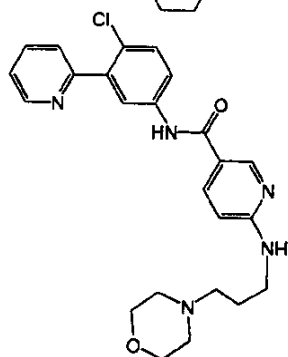
83



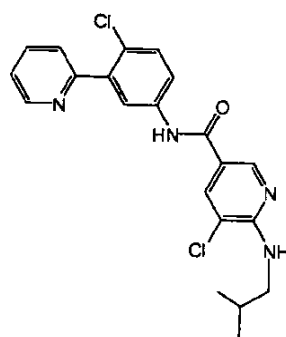
84



85



86



【0109】

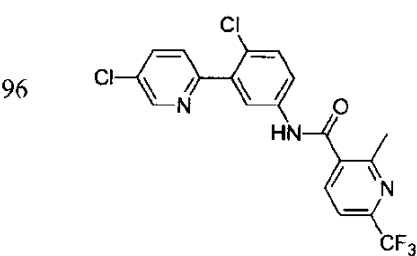
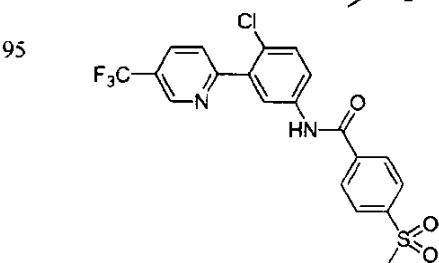
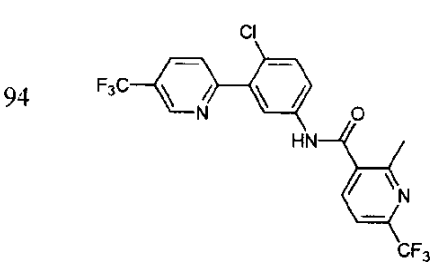
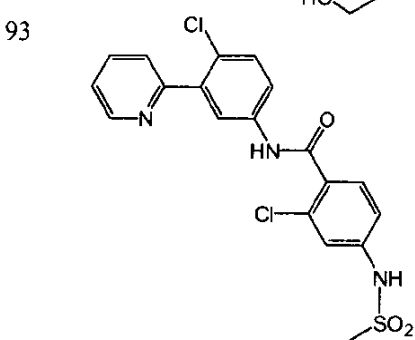
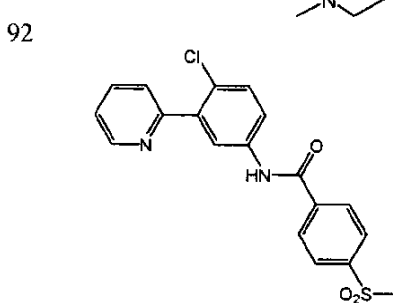
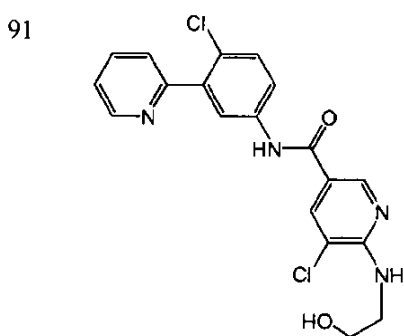
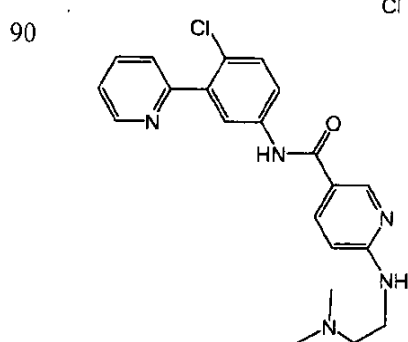
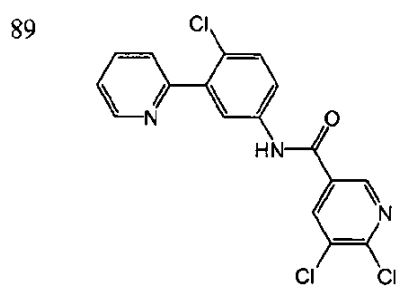
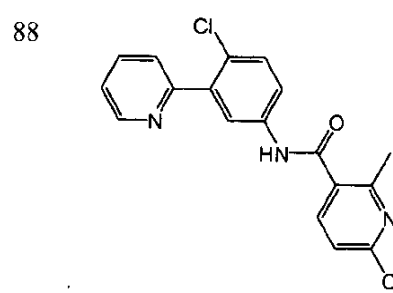
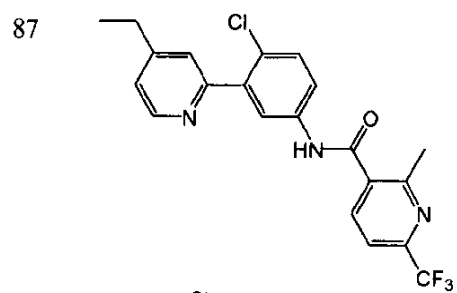
10

20

30

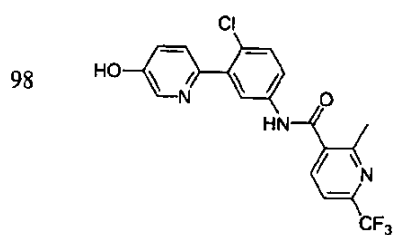
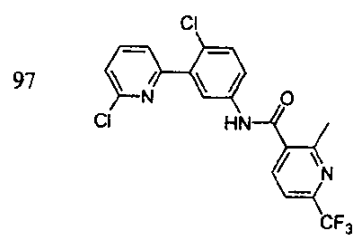
40

【化 2 3】

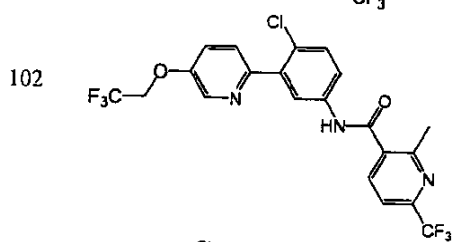
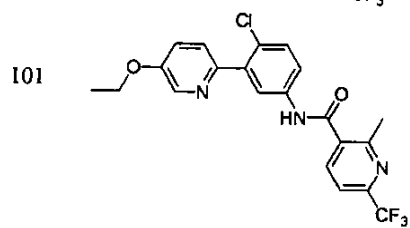
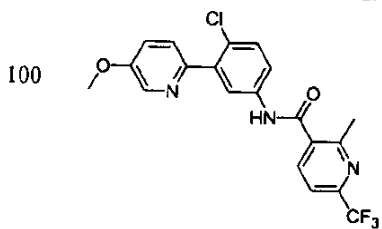
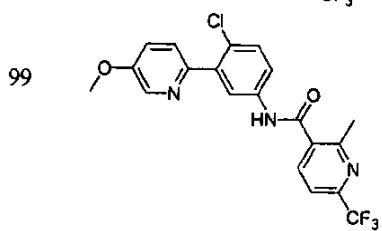


【0110】

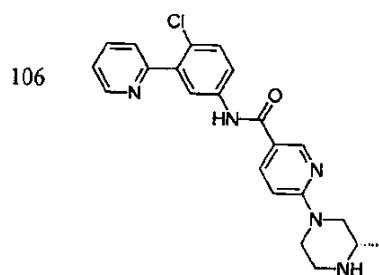
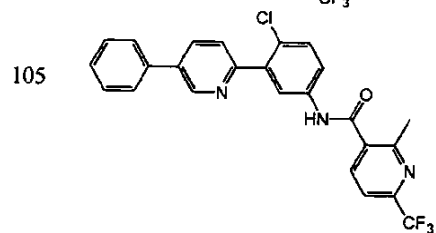
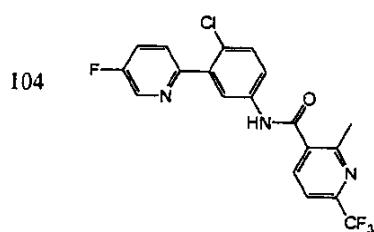
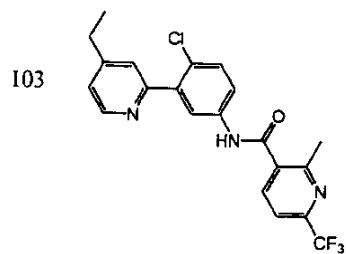
【化 2 4】



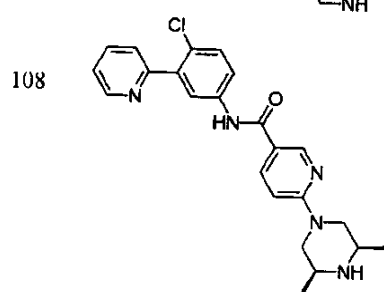
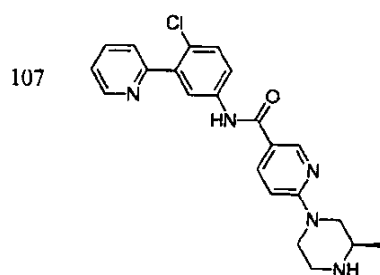
10



20



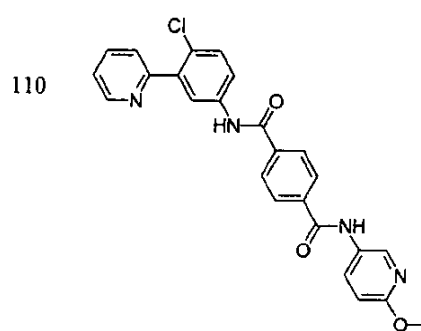
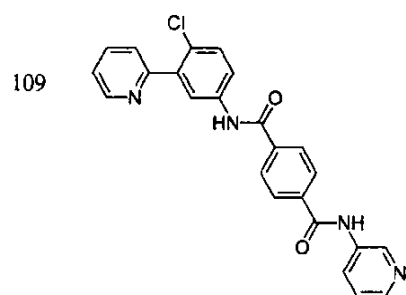
30



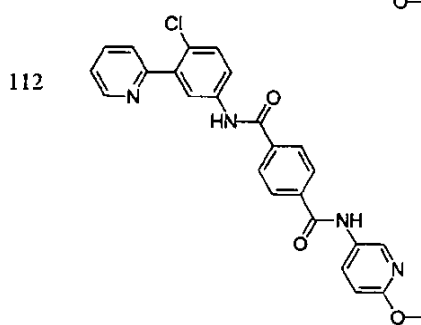
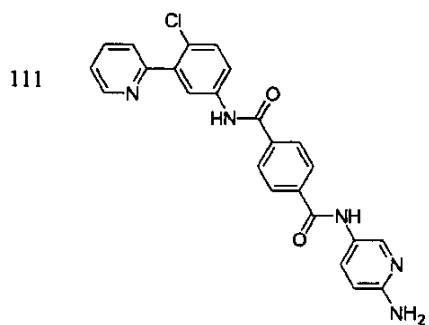
40

【 0 1 1 1】

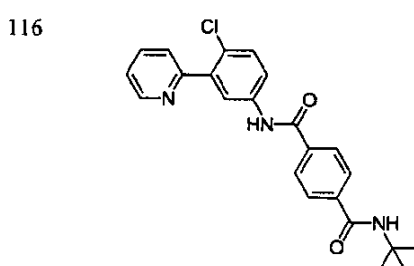
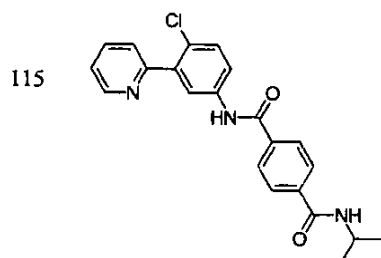
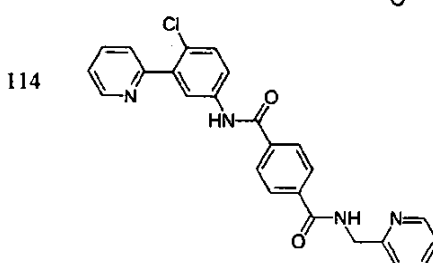
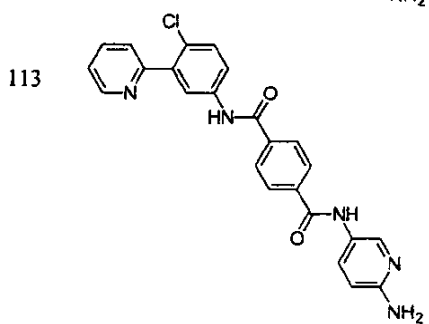
【化 2 5】



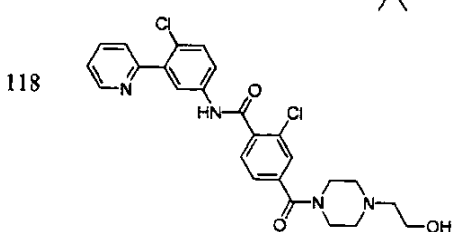
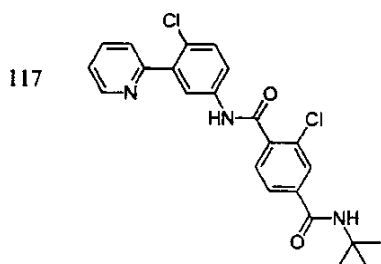
10



20



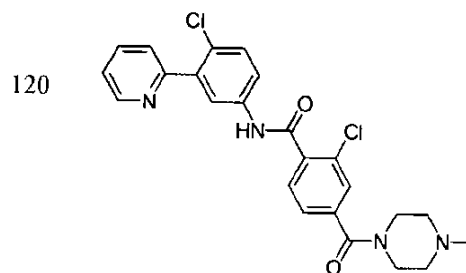
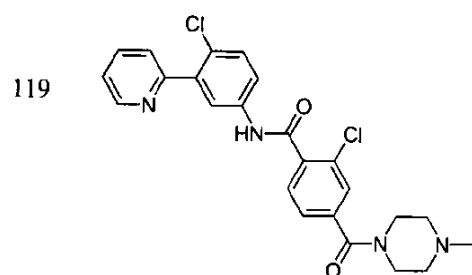
30



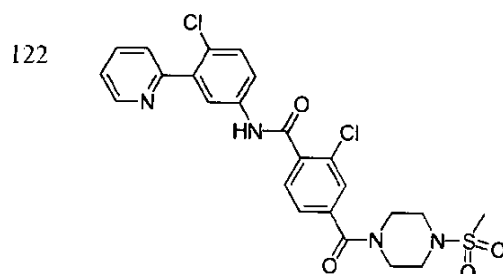
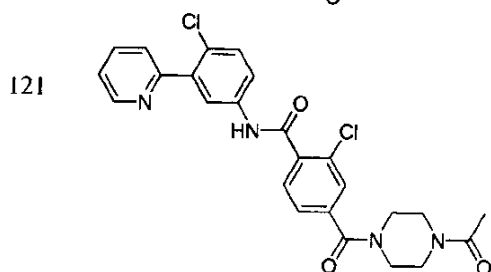
40

【 0 1 1 2】

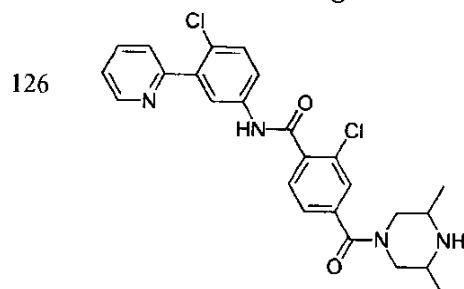
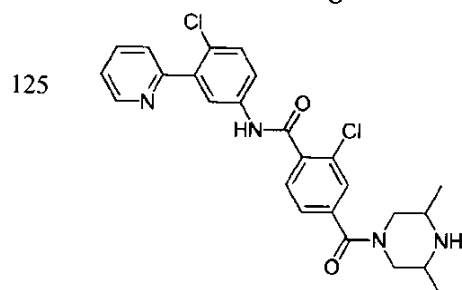
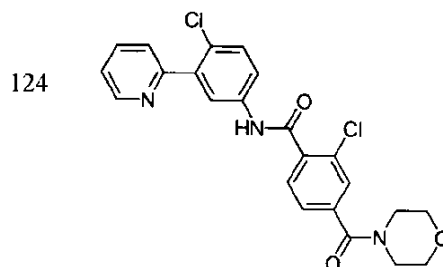
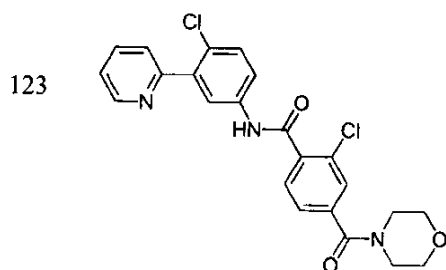
【化 2 6】



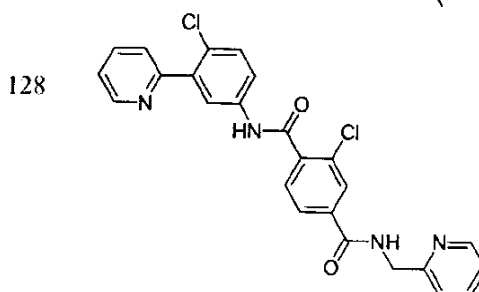
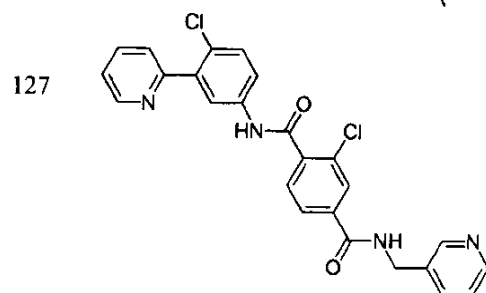
10



20



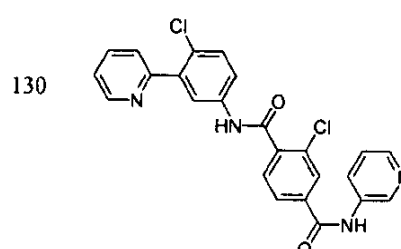
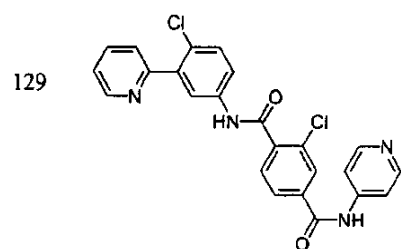
30



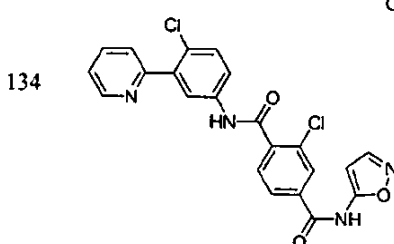
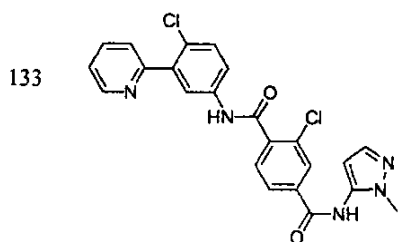
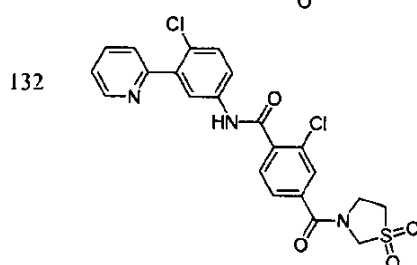
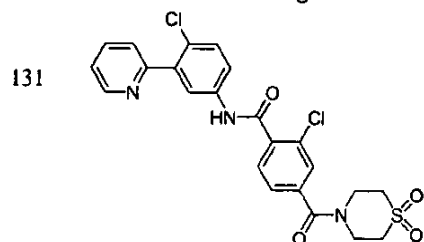
40

【 0 1 1 3】

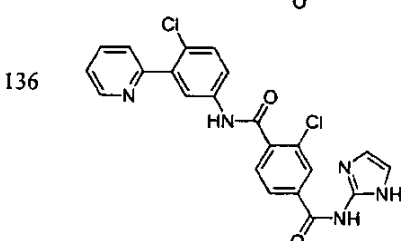
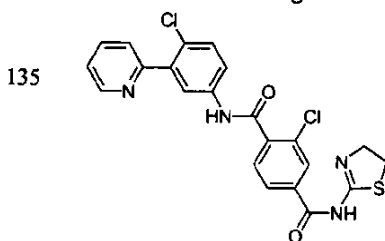
【化 2 7】



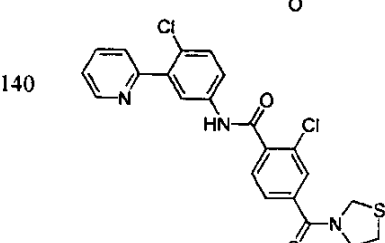
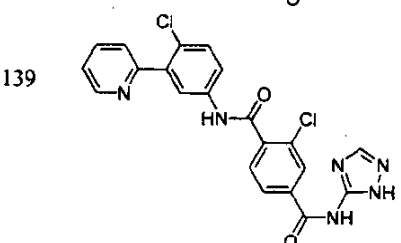
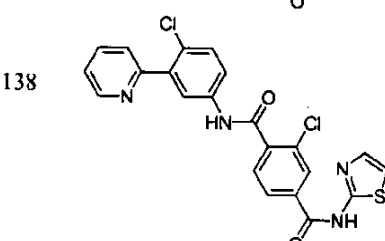
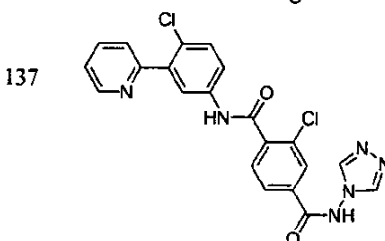
10



20



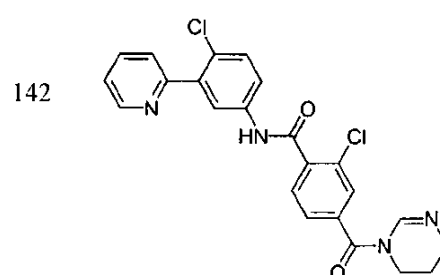
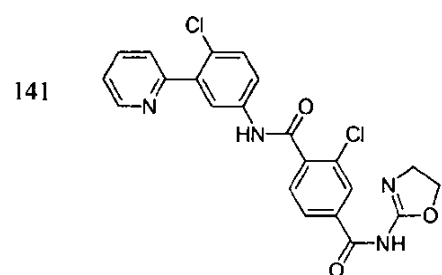
30



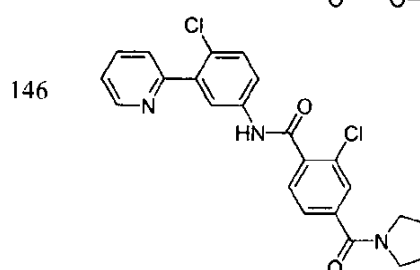
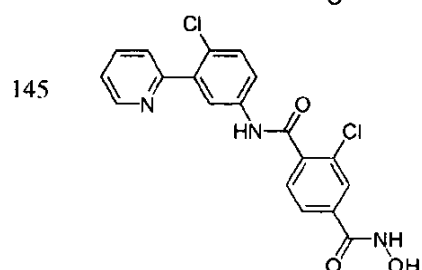
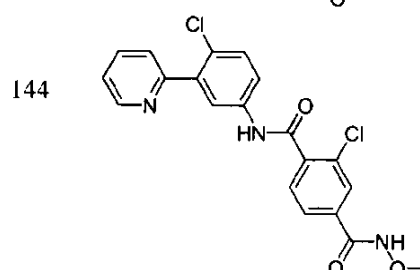
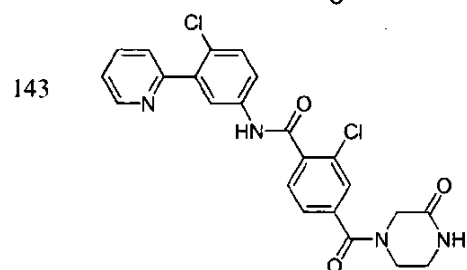
40

【 0 1 1 4】

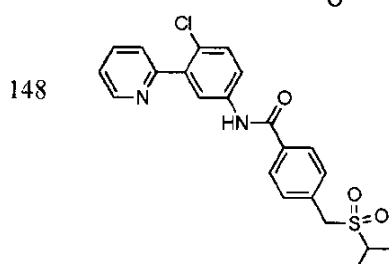
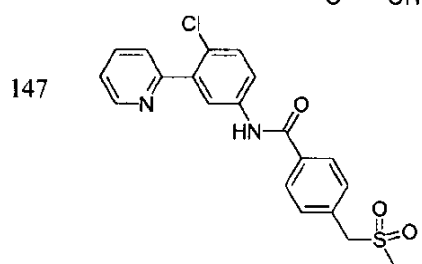
【化 2 8】



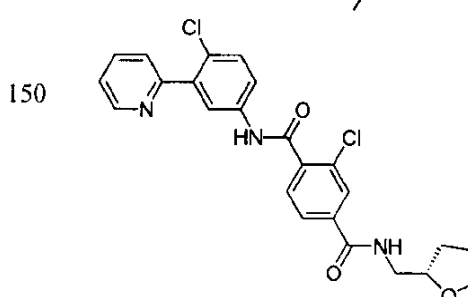
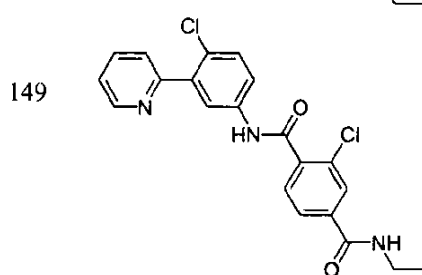
10



20



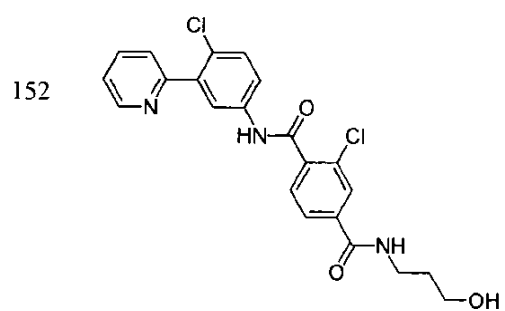
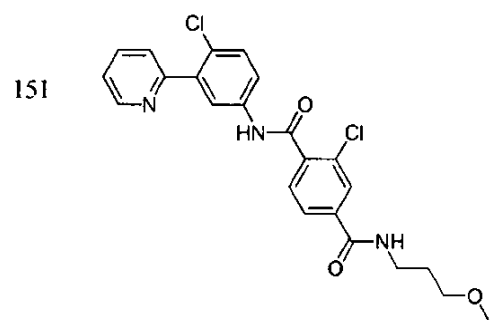
30



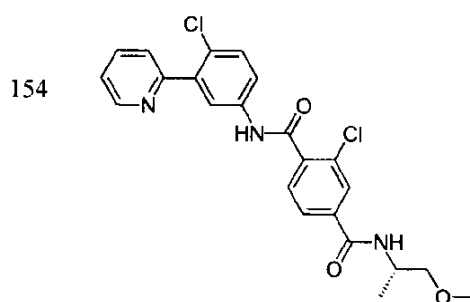
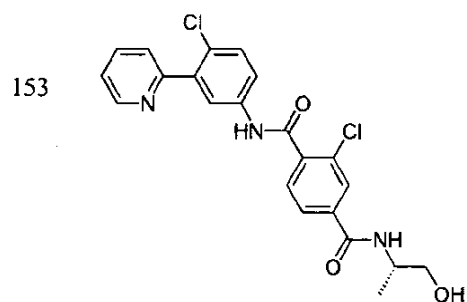
40

【 0 1 1 5】

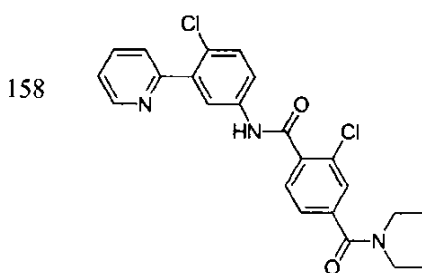
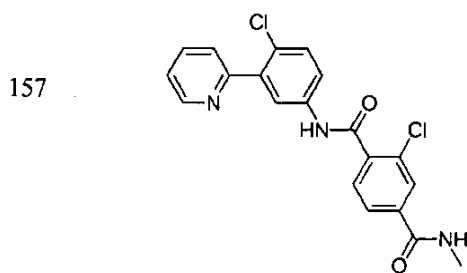
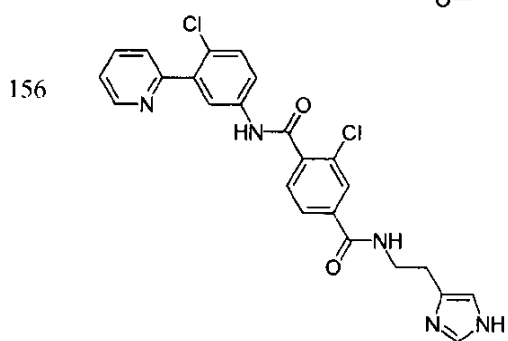
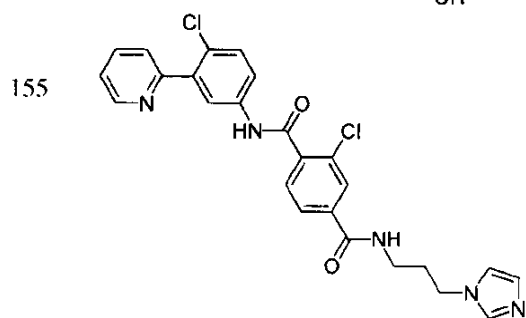
【化 2 9】



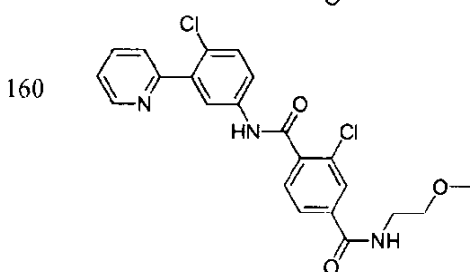
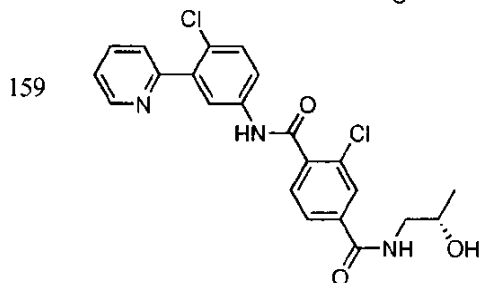
10



20



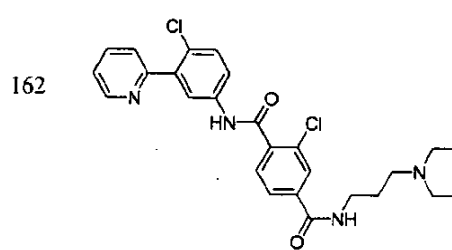
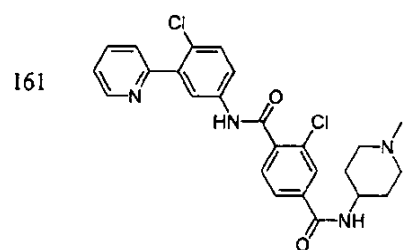
30



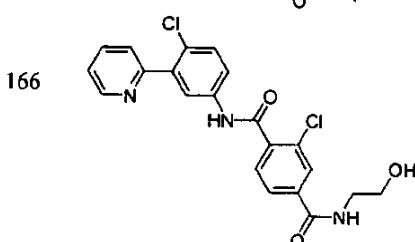
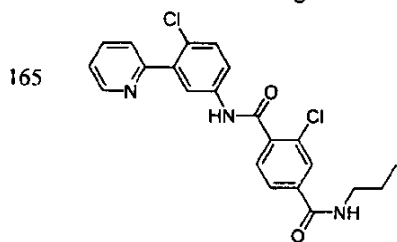
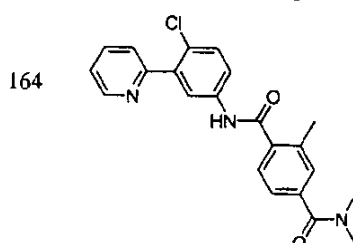
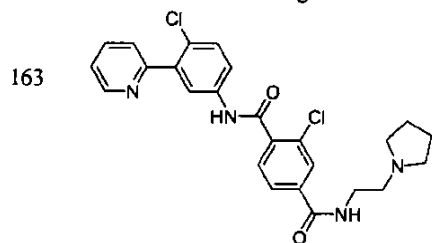
40

【 0 1 1 6】

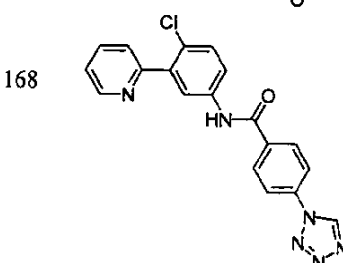
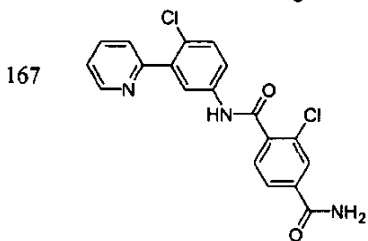
【化 3 0】



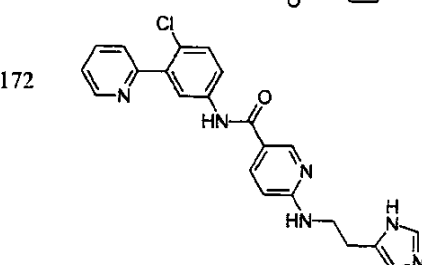
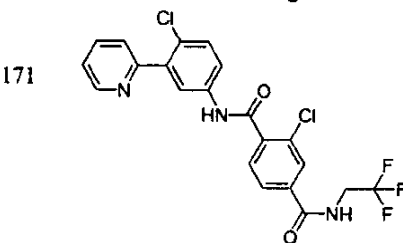
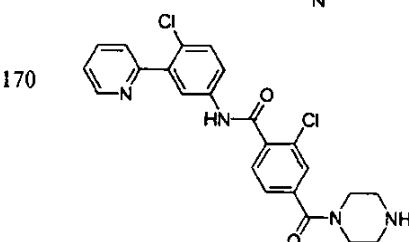
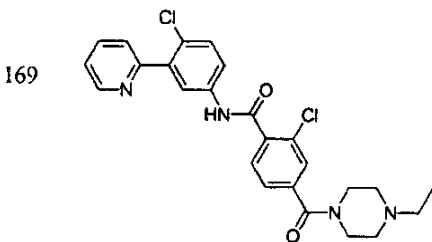
10



20



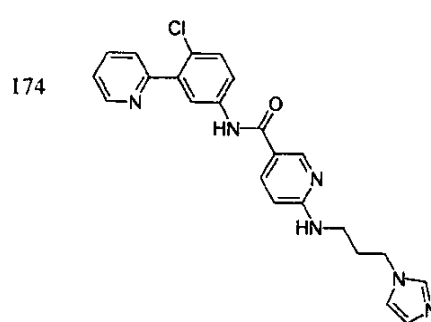
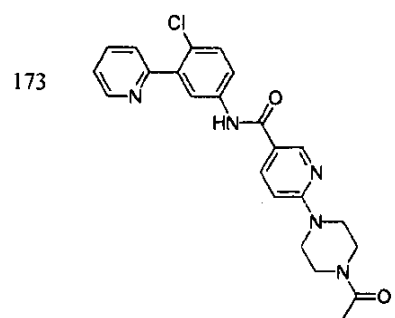
30



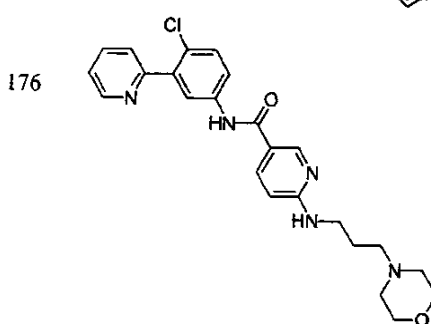
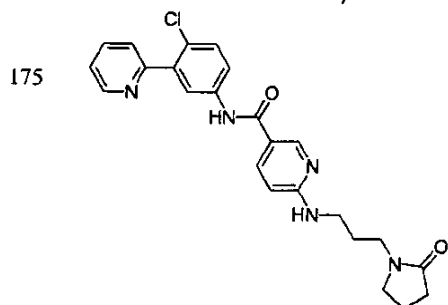
40

【 0 1 1 7】

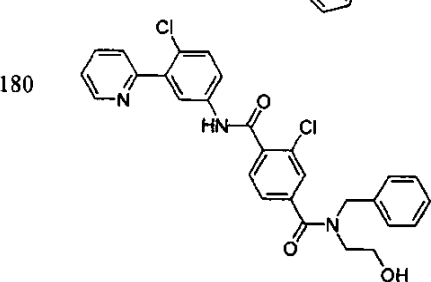
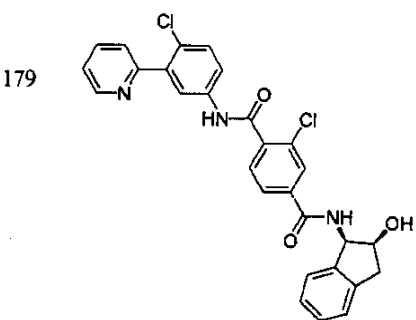
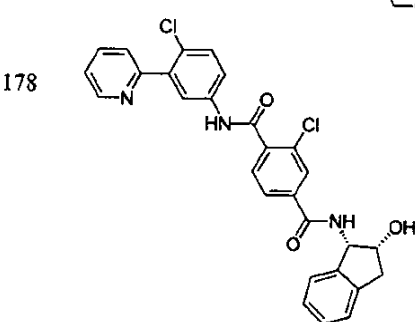
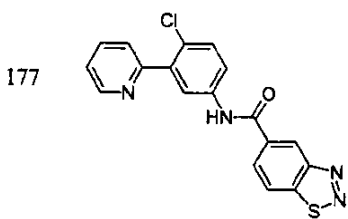
【化 3 1】



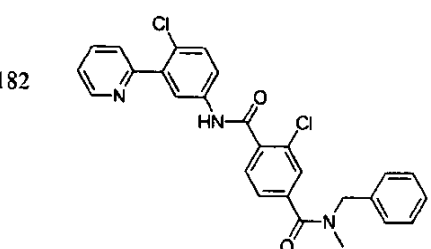
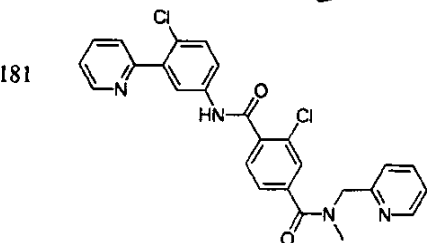
10



20



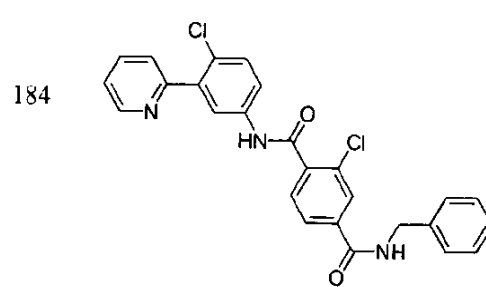
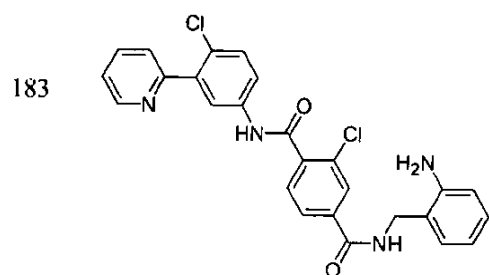
30



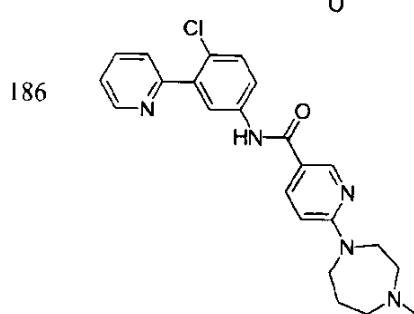
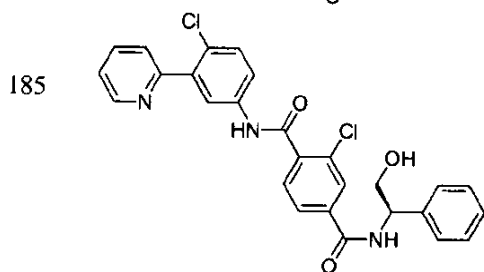
40

【 0 1 1 8 】

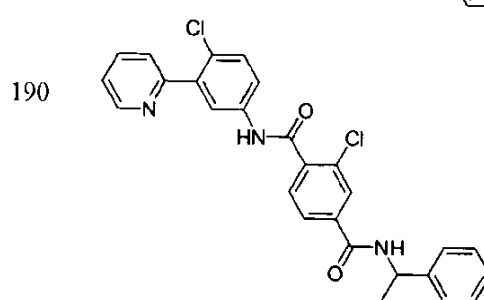
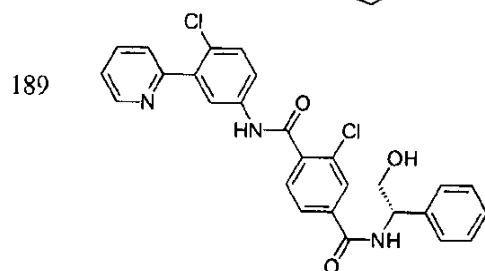
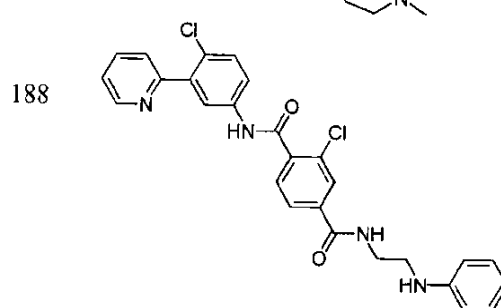
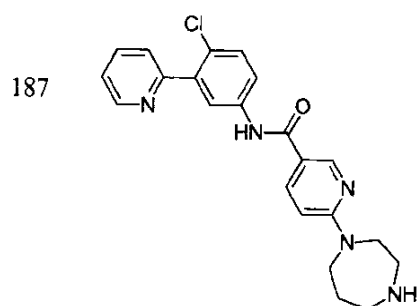
【化 3 2】



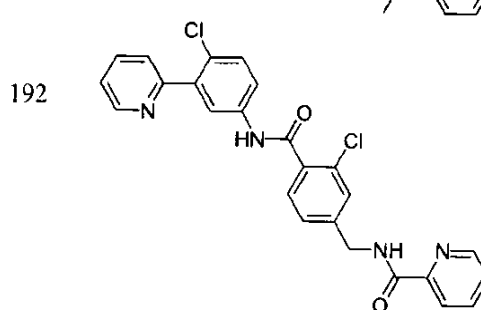
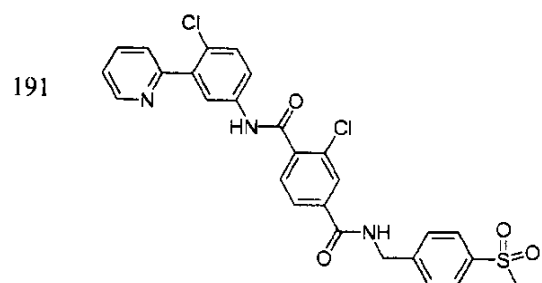
10



20



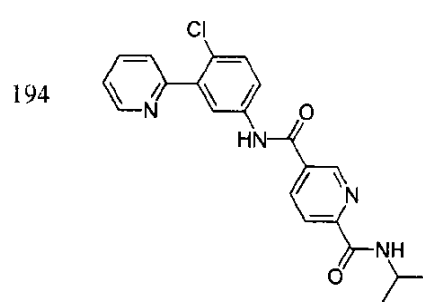
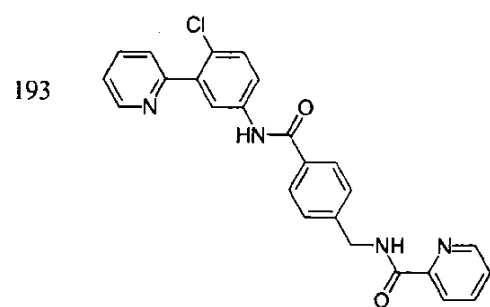
30



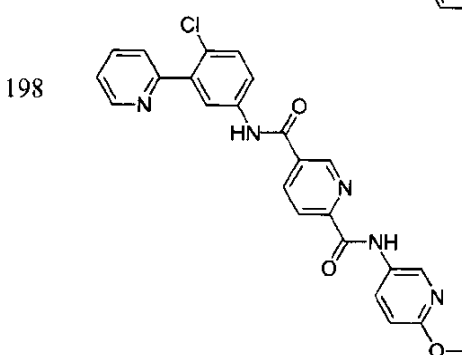
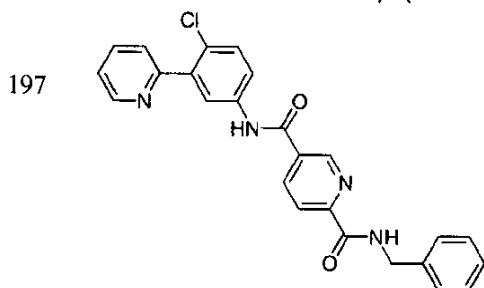
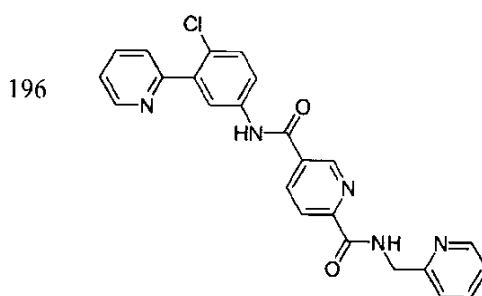
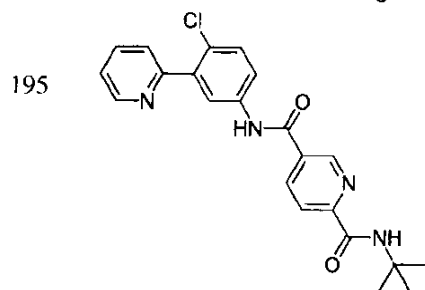
40

【 0 1 1 9】

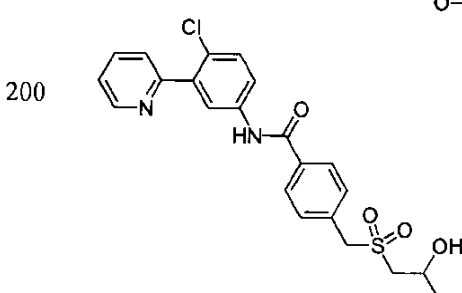
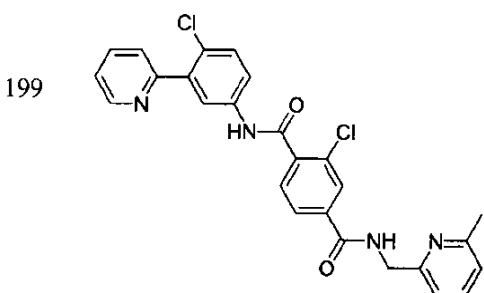
【化 3 3】



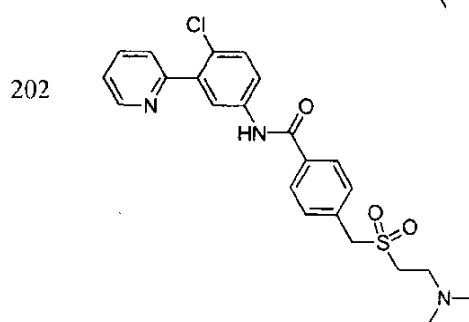
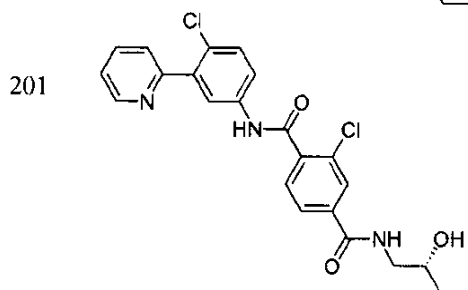
10



20



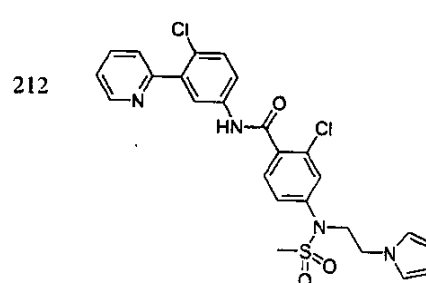
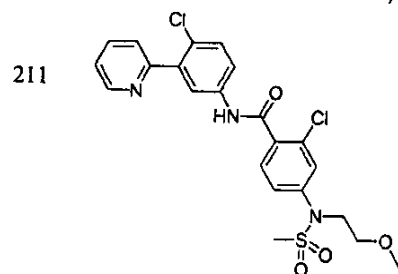
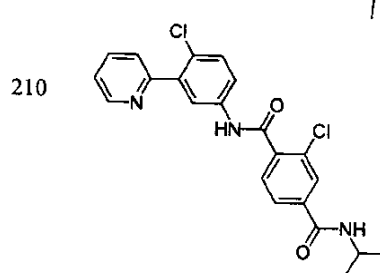
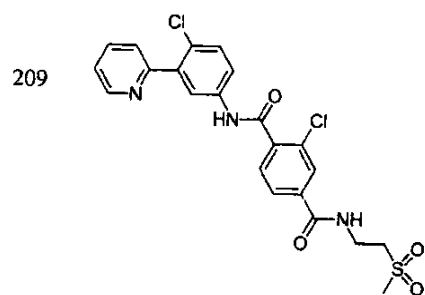
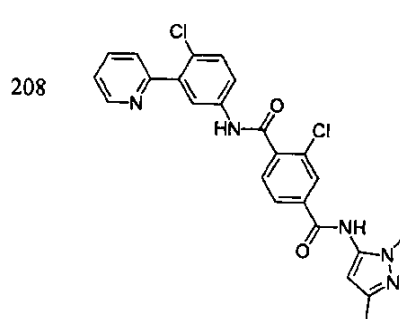
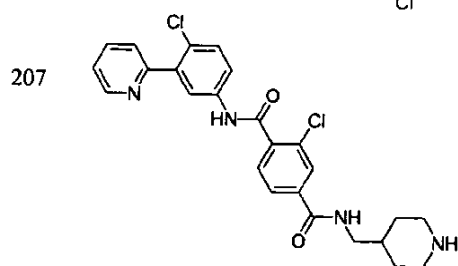
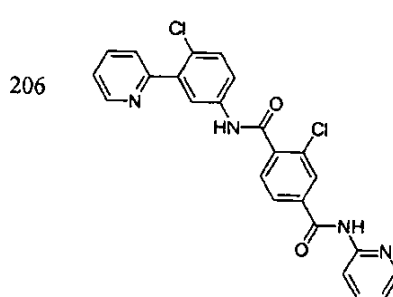
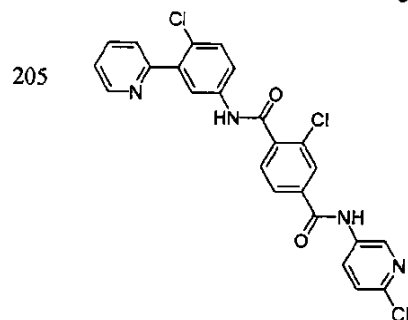
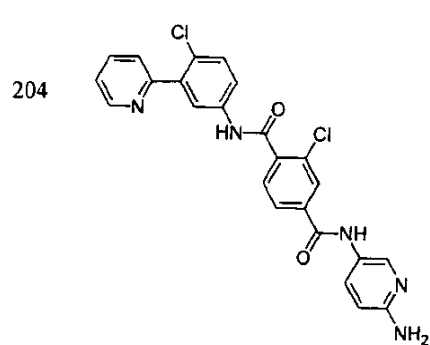
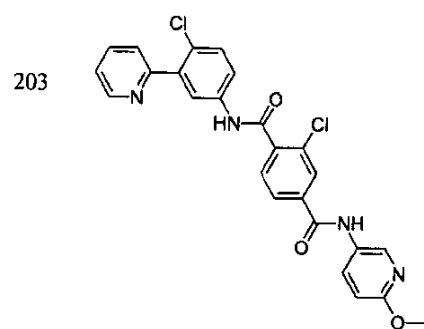
30



40

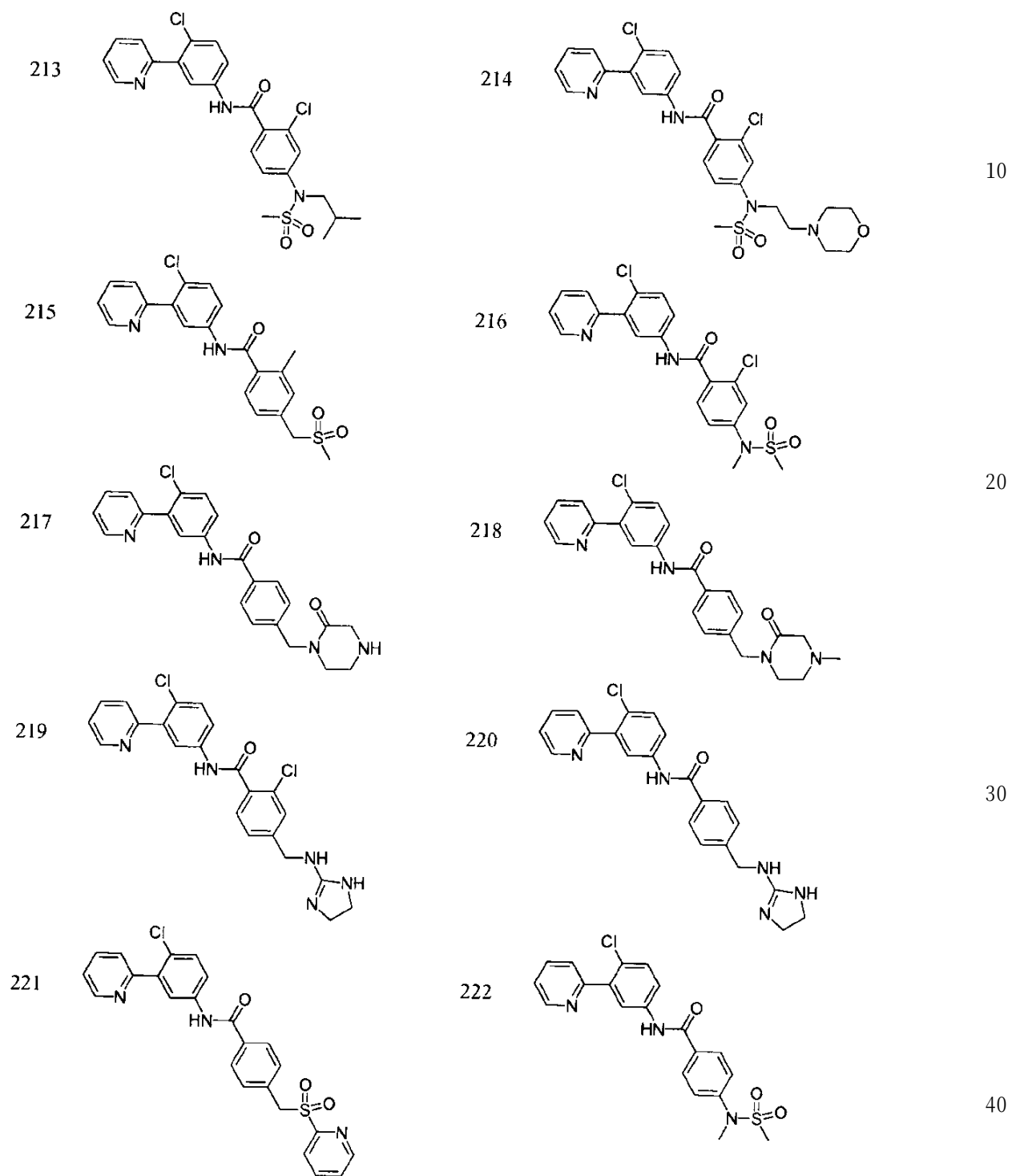
【 0 1 2 0 】

【化 3 4】



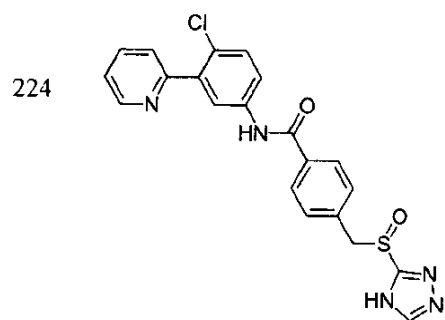
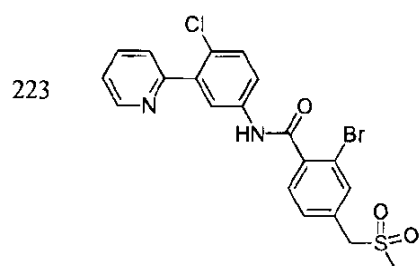
【 0 1 2 1 】

【化 3 5】

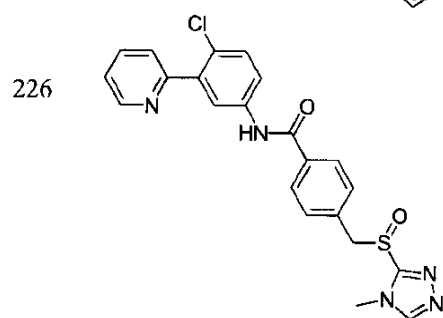
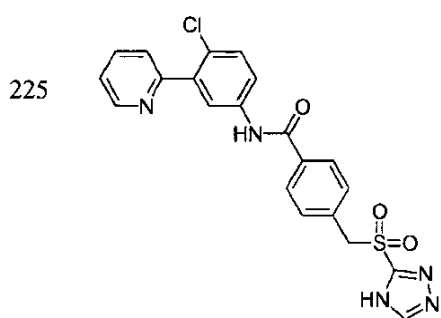


【0 1 2 2】

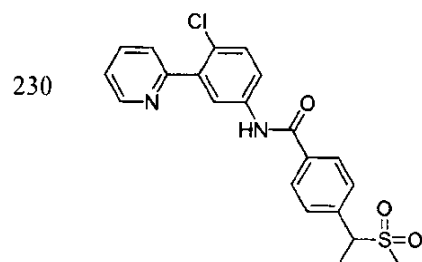
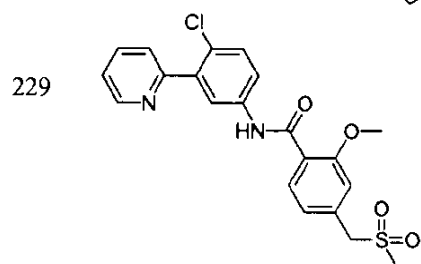
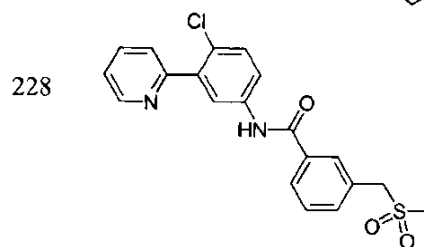
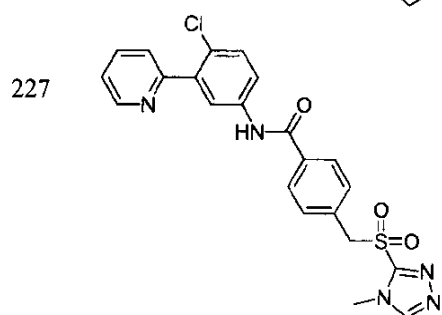
【化 3 6】



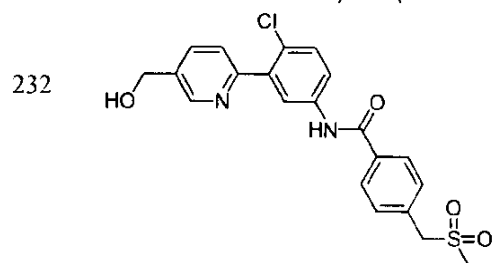
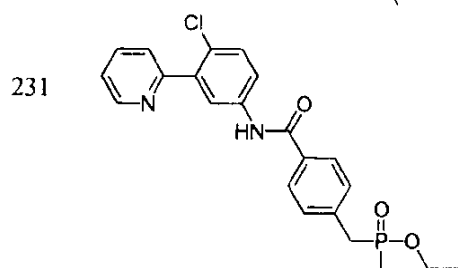
10



20



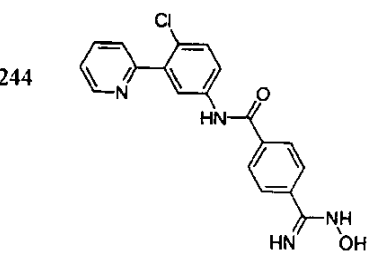
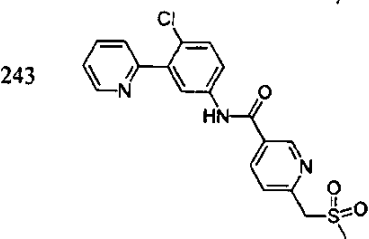
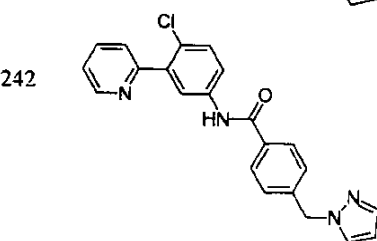
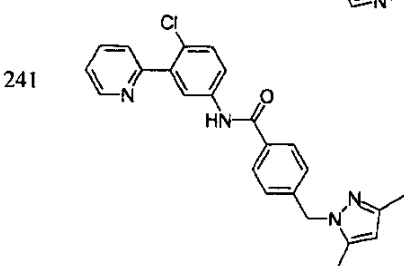
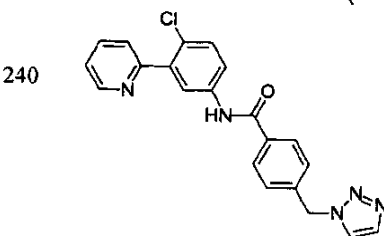
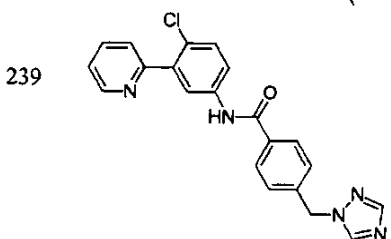
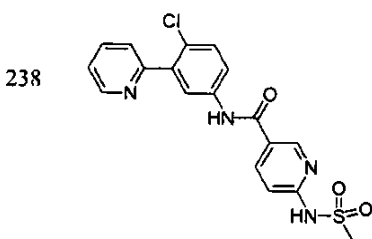
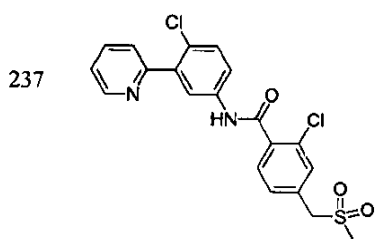
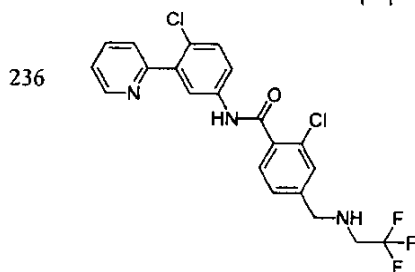
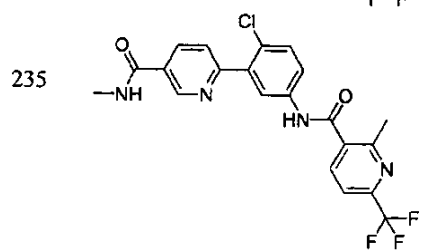
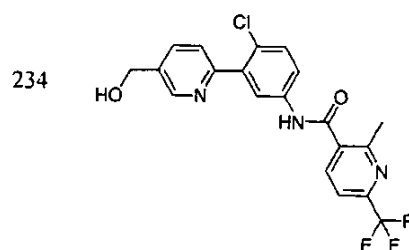
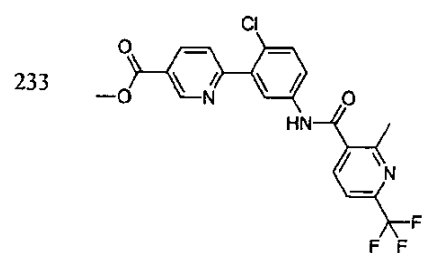
30



40

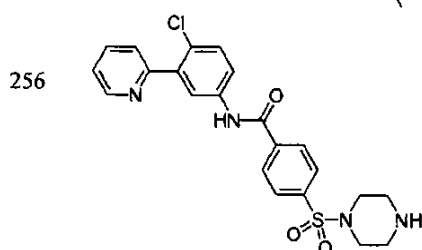
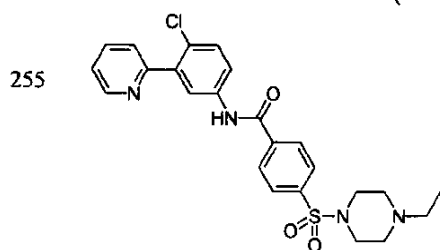
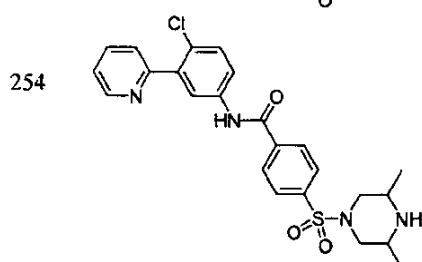
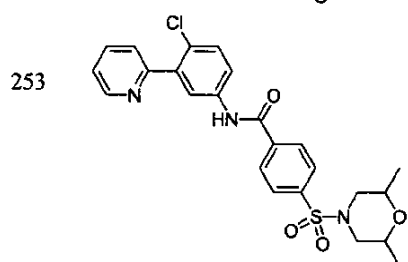
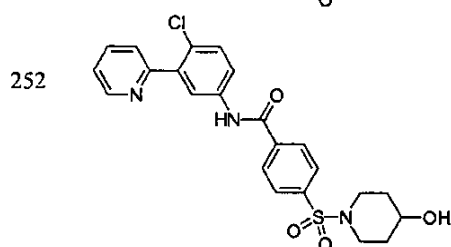
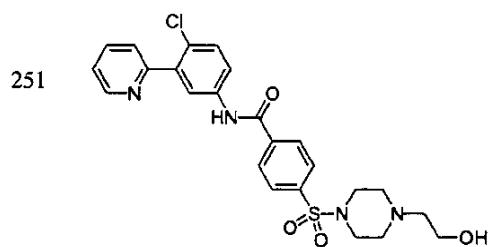
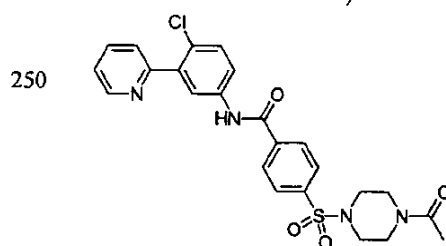
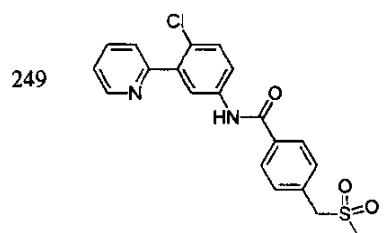
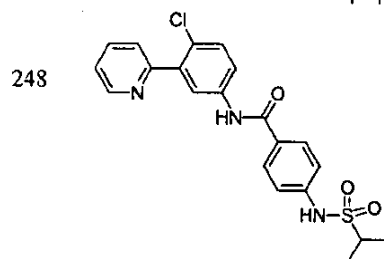
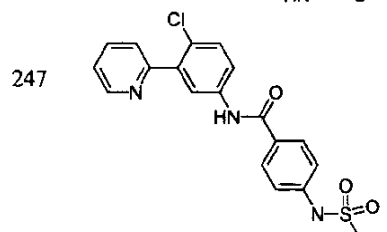
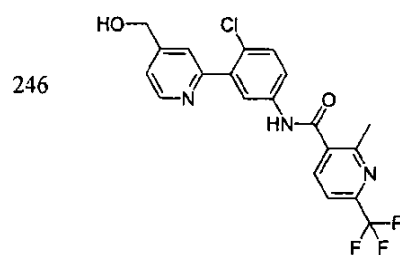
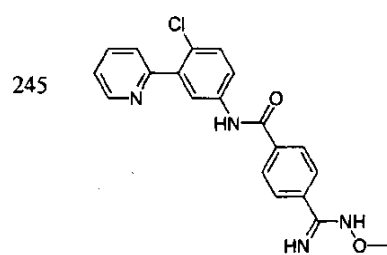
【 0 1 2 3 】

【化 3 7】



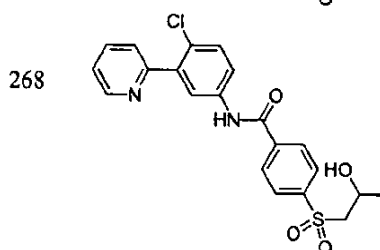
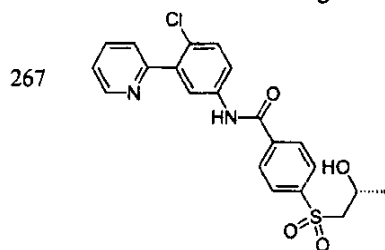
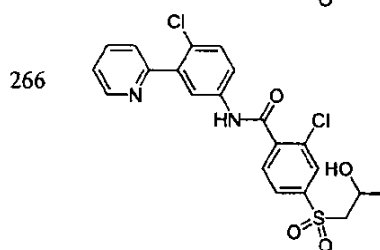
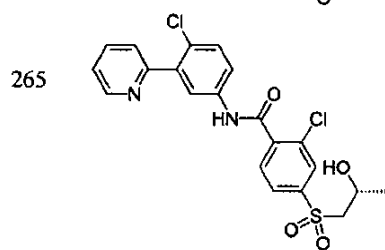
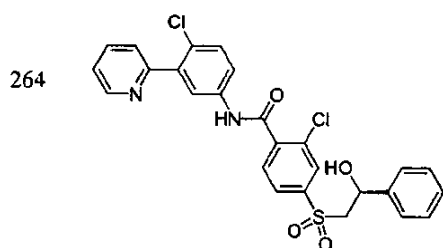
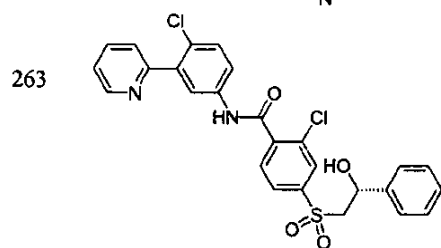
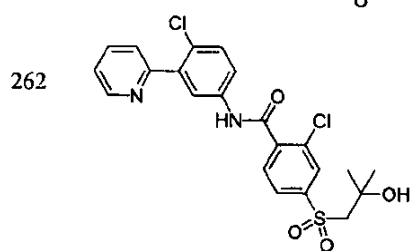
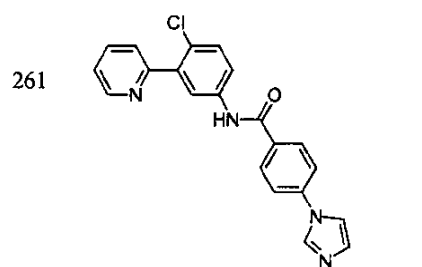
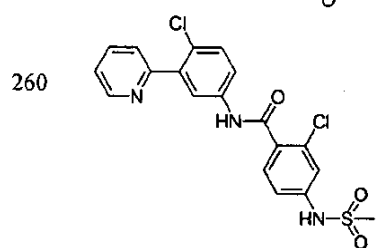
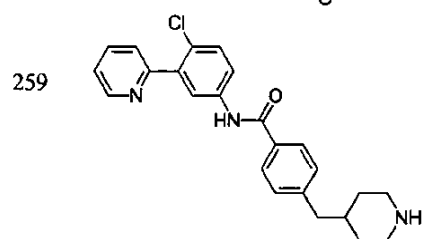
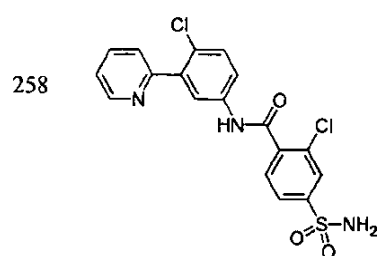
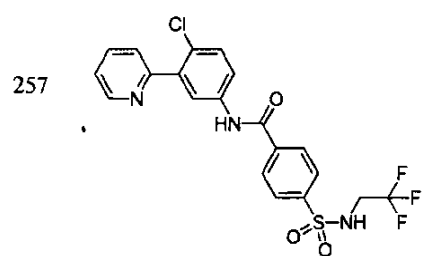
【 0 1 2 4】

【化 3 8】



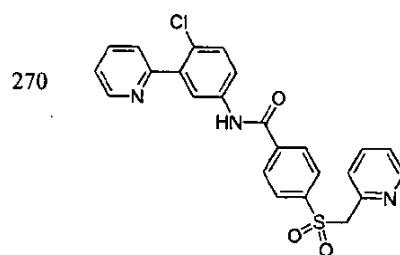
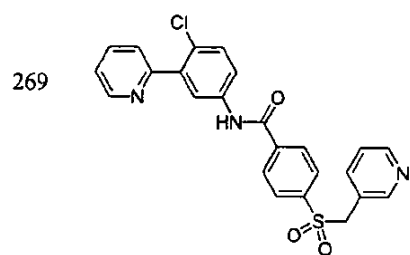
【 0 1 2 5】

【化 3 9】

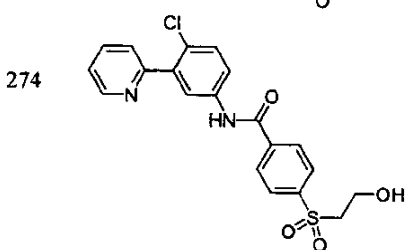
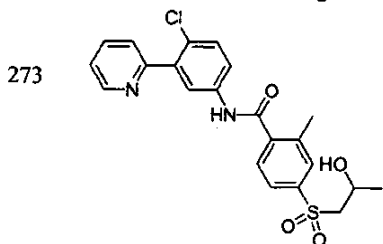
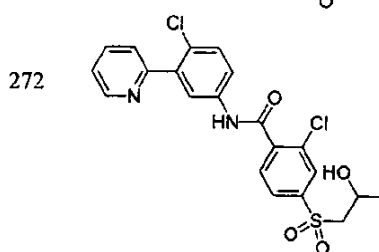
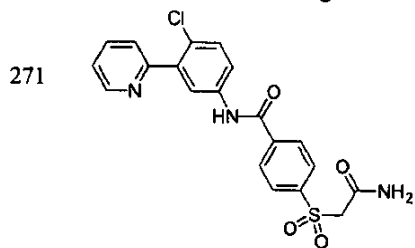


【 0 1 2 6 】

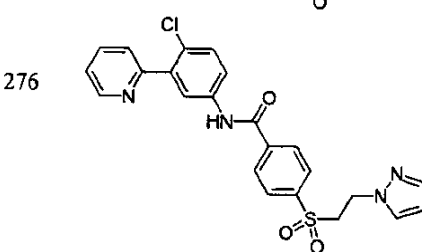
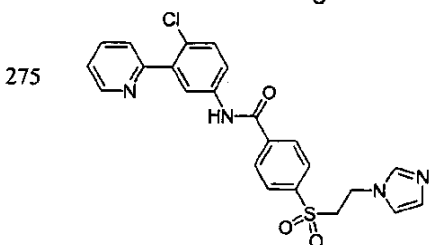
【化 4 0】



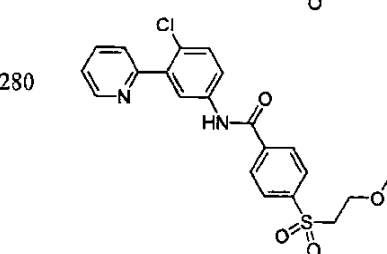
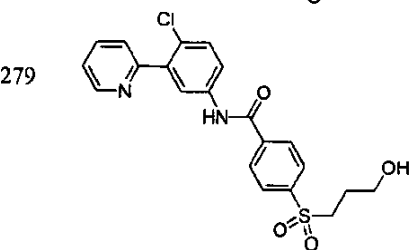
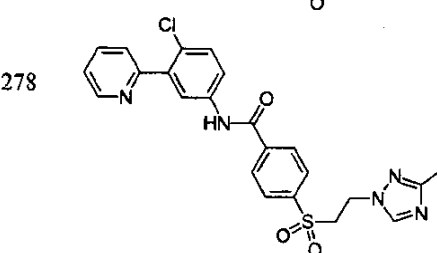
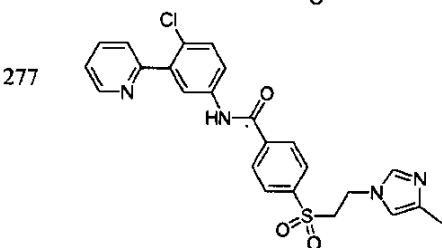
10



20



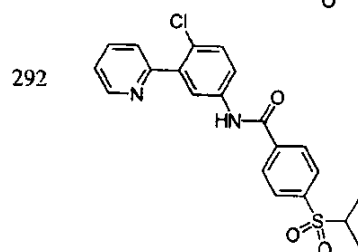
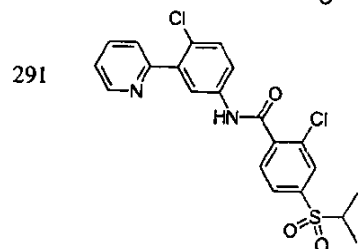
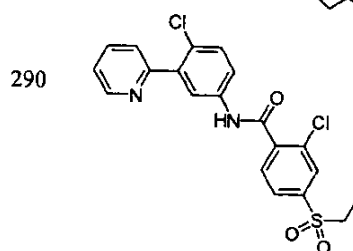
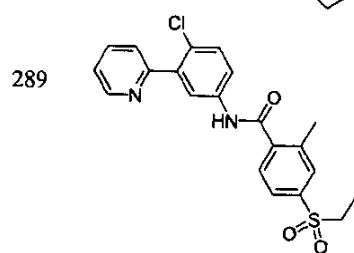
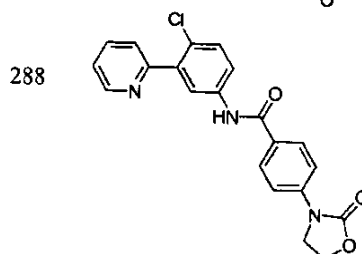
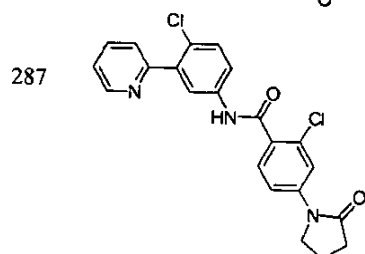
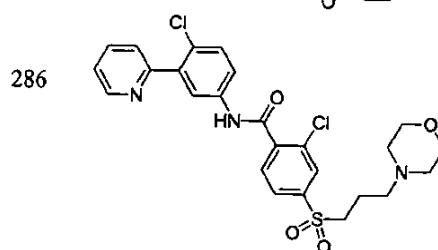
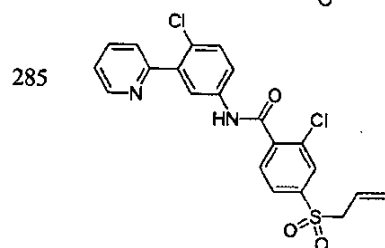
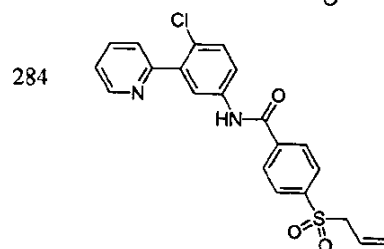
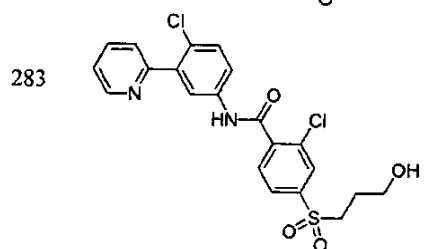
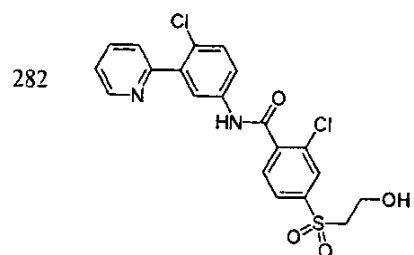
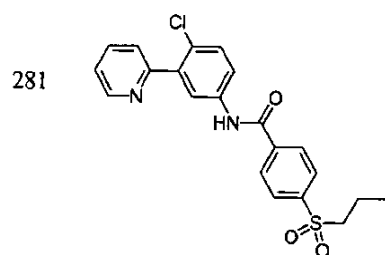
30



40

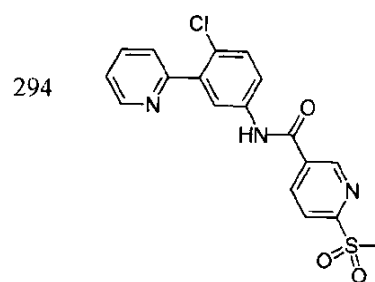
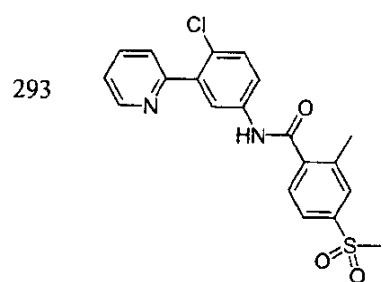
【 0 1 2 7】

【化 4 1】

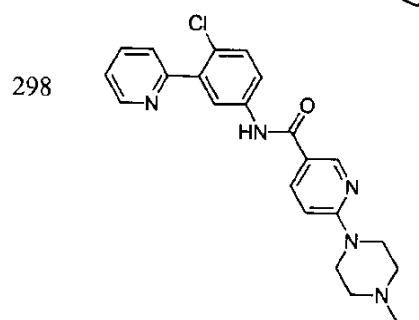
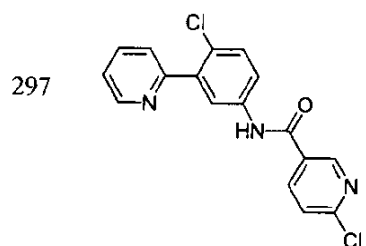
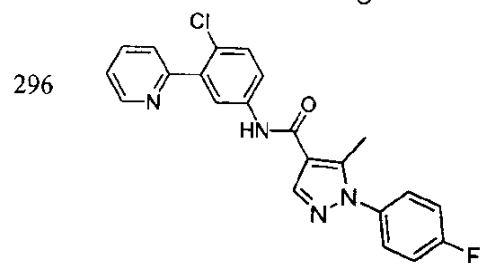
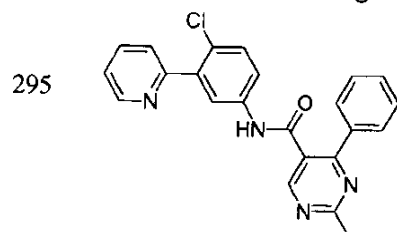


【 0 1 2 8 】

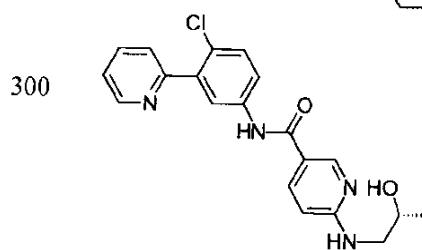
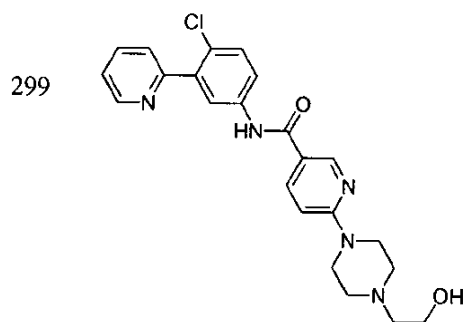
【化 4 2】



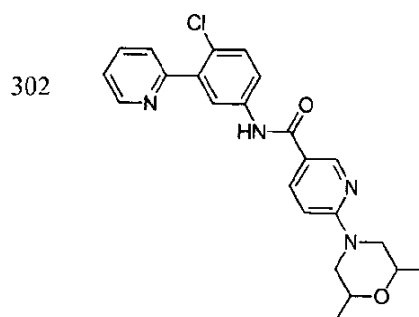
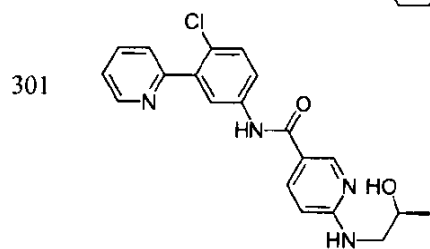
10



20



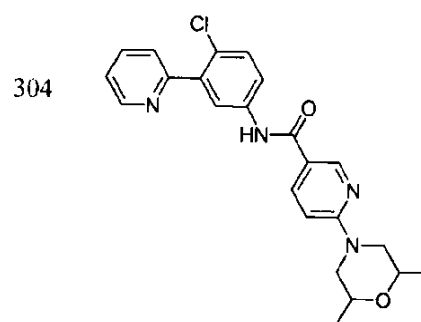
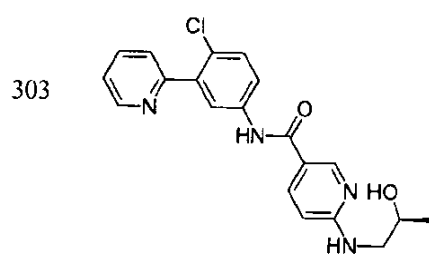
30



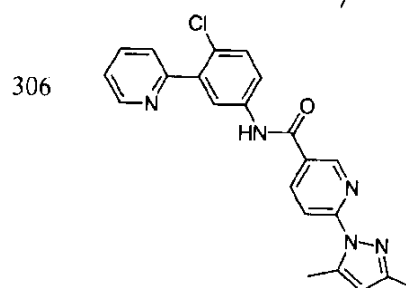
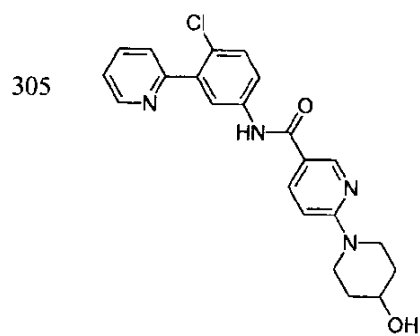
40

【 0 1 2 9】

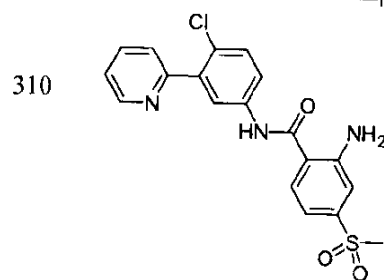
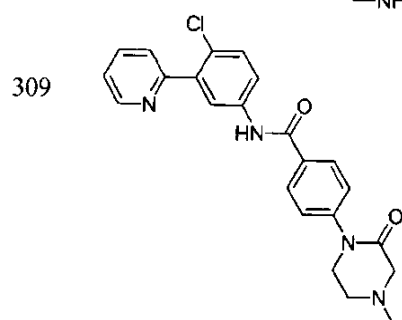
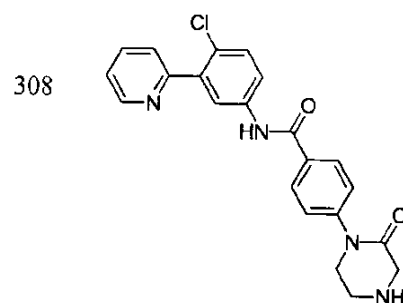
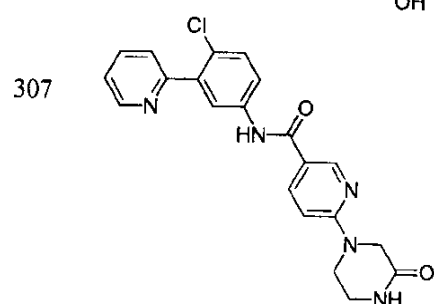
【化 4 3】



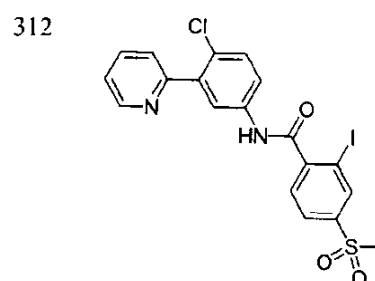
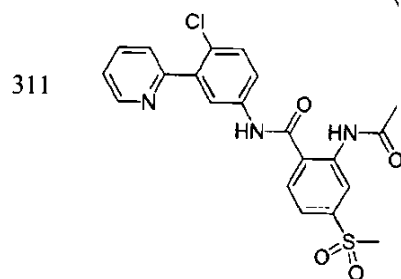
10



20



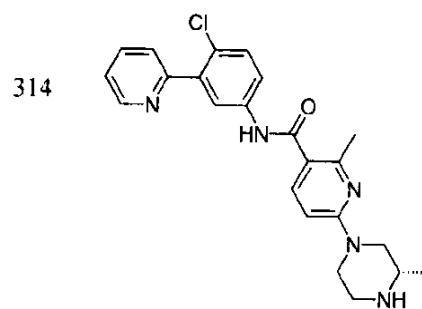
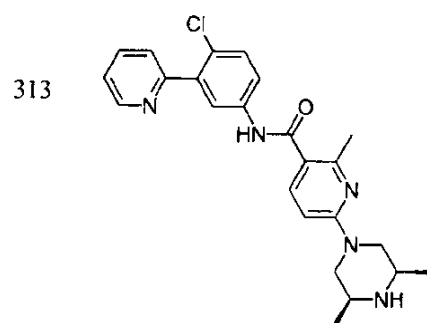
30



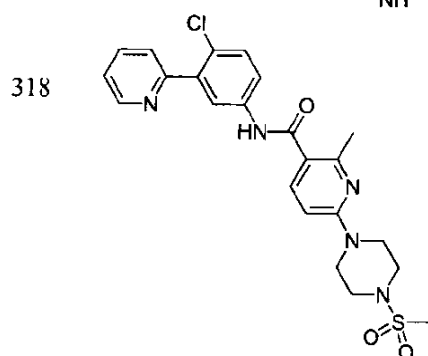
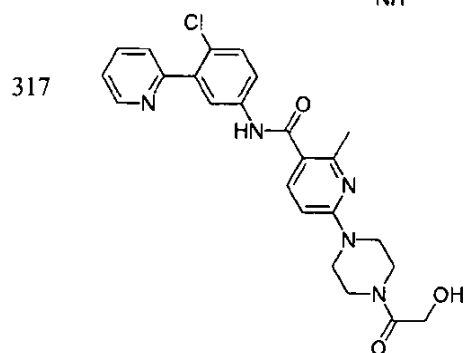
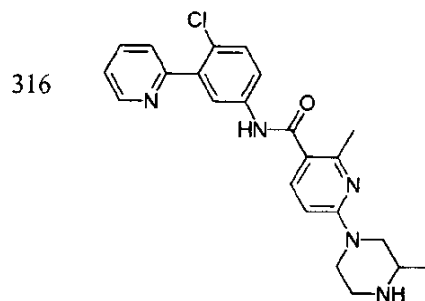
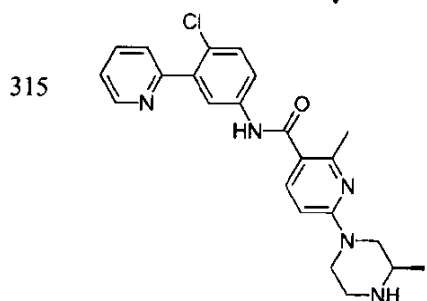
40

【 0 1 3 0 】

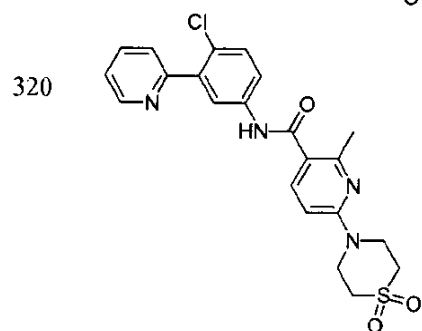
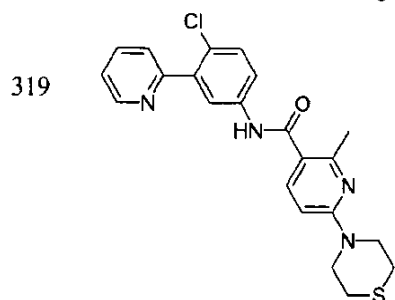
【化 4 4】



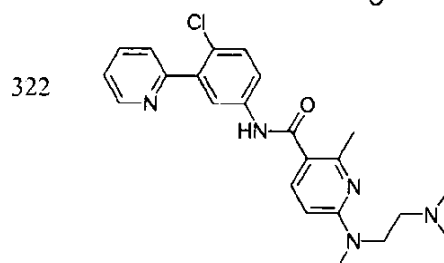
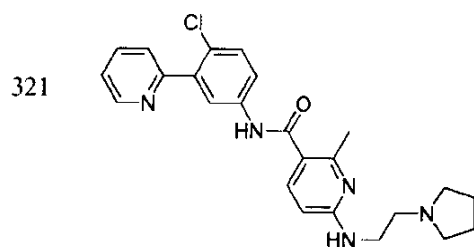
10



20



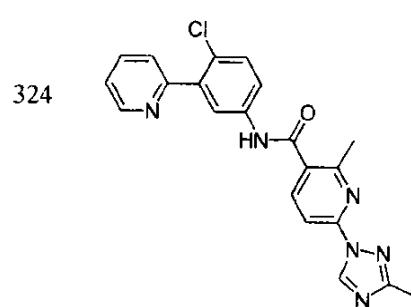
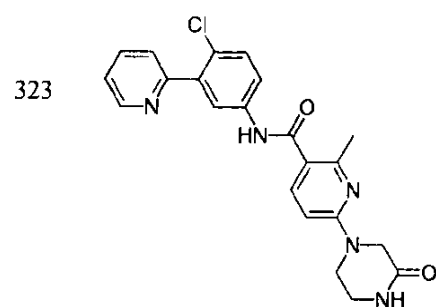
30



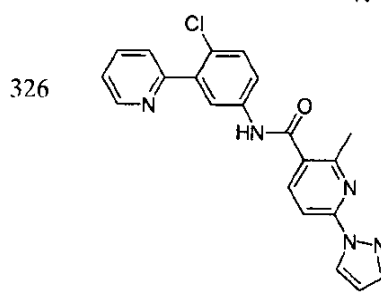
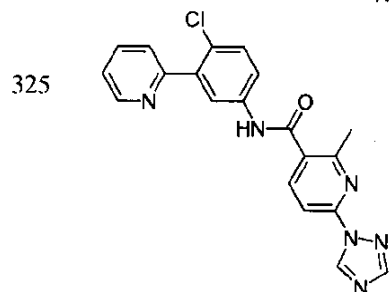
40

【 0 1 3 1】

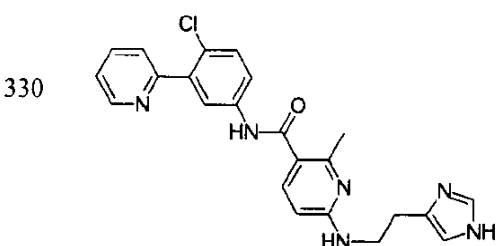
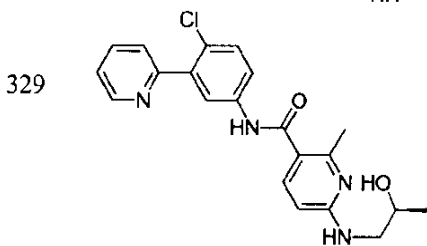
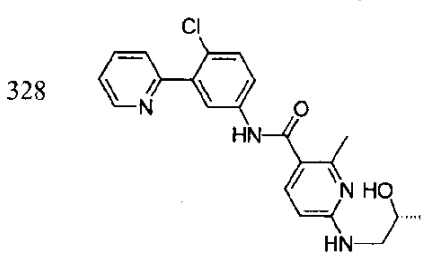
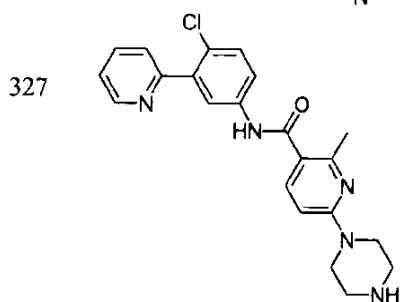
【化 4 5】



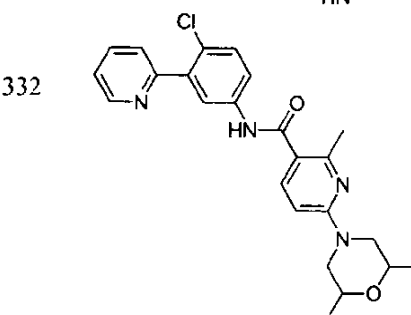
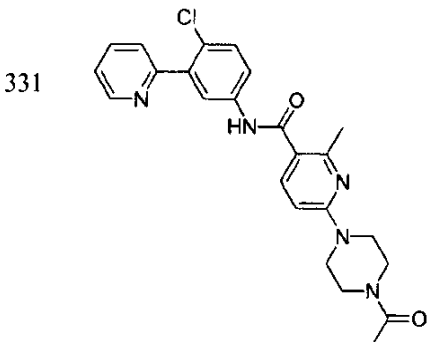
10



20



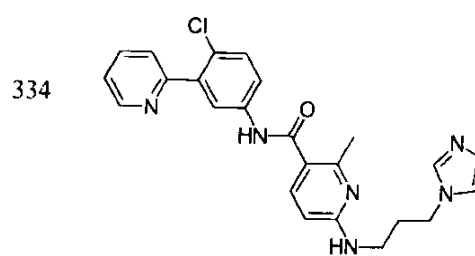
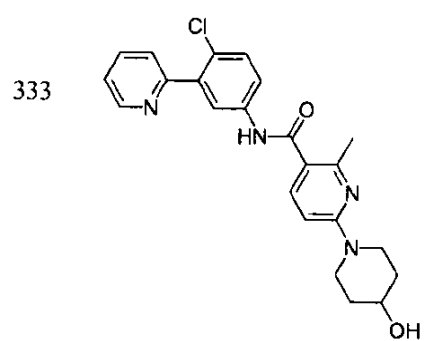
30



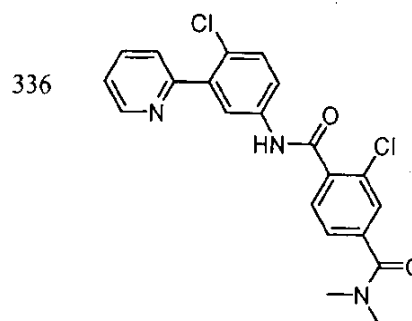
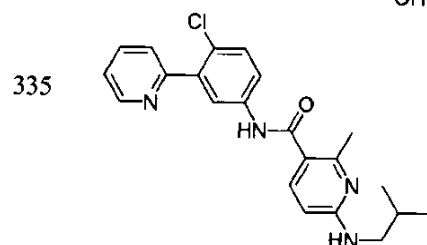
40

【 0 1 3 2 】

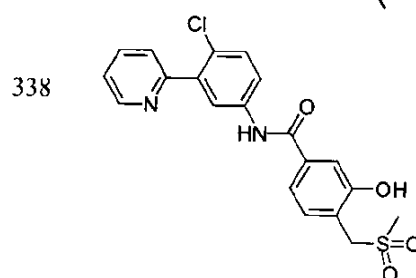
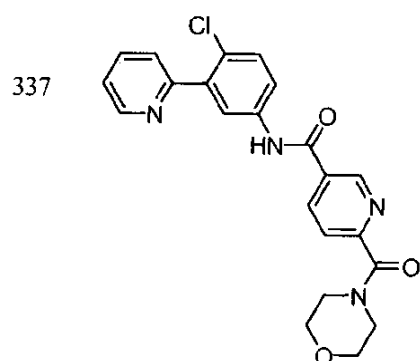
【化 4 6】



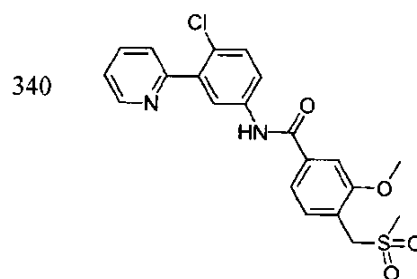
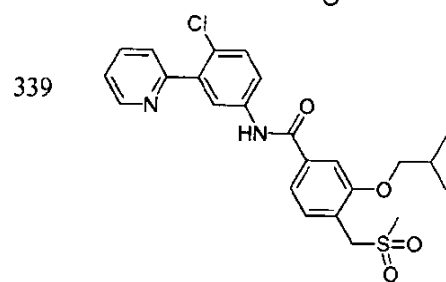
10



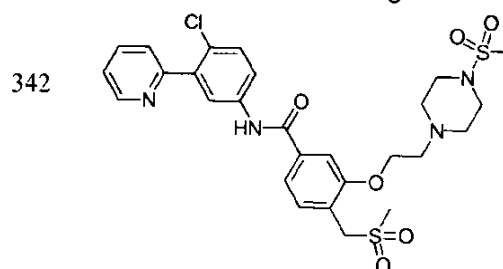
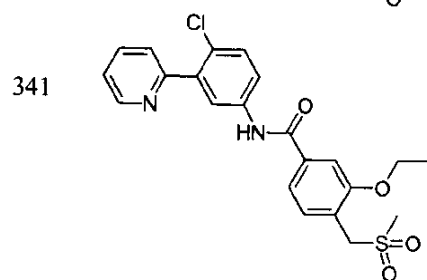
20



30

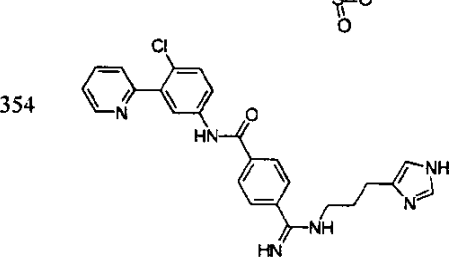
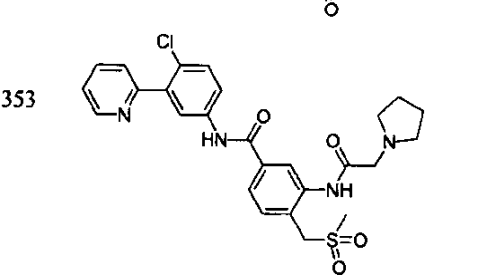
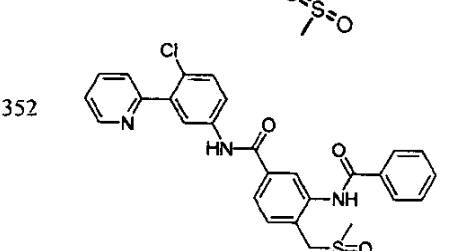
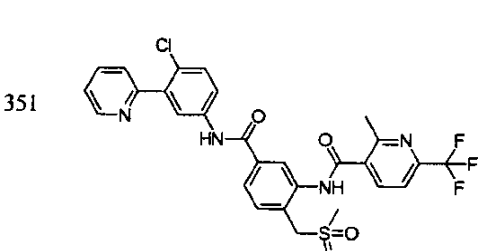
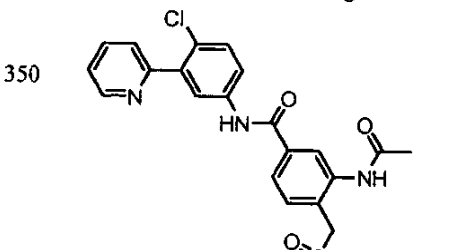
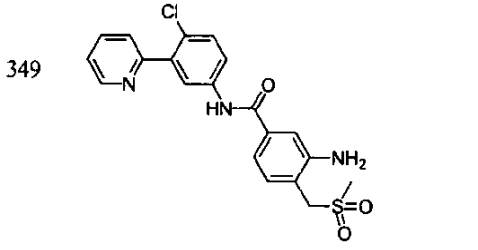
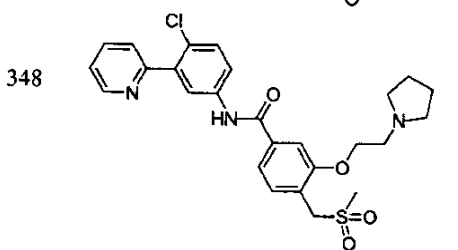
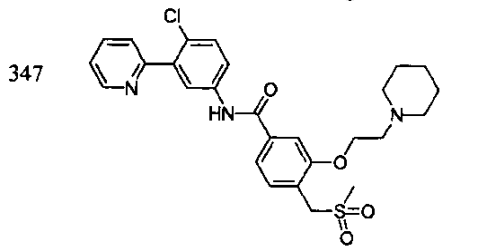
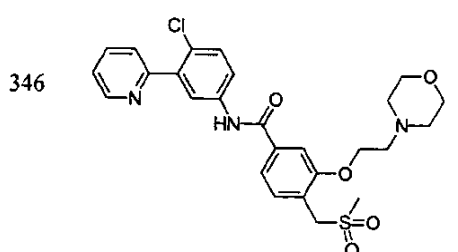
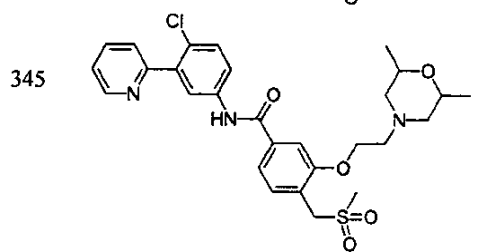
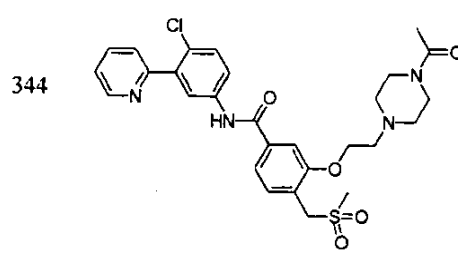
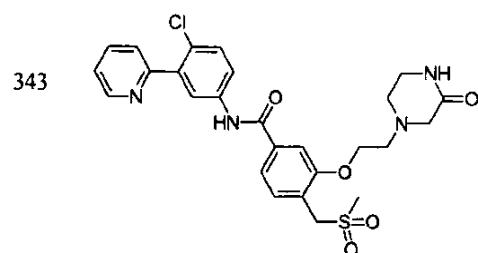


40



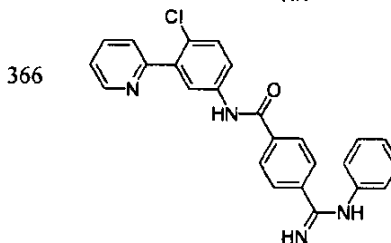
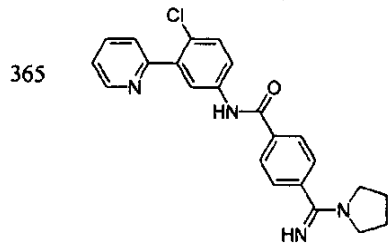
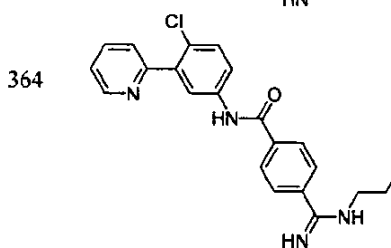
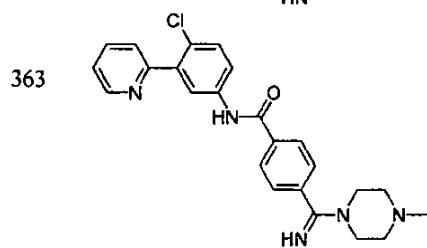
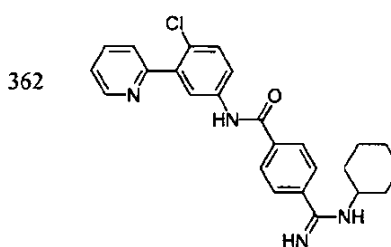
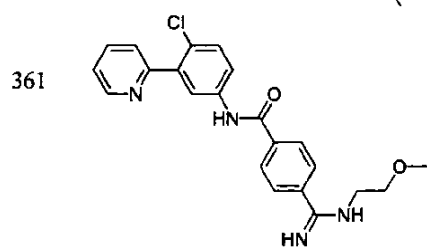
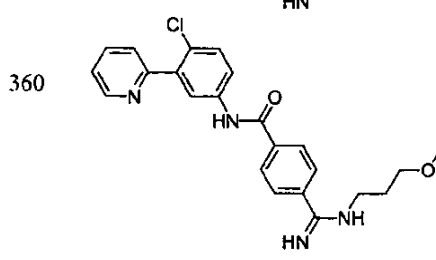
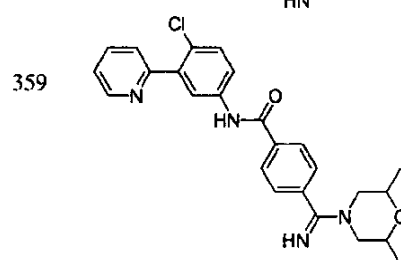
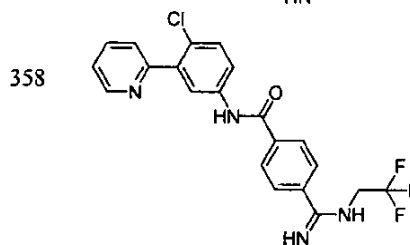
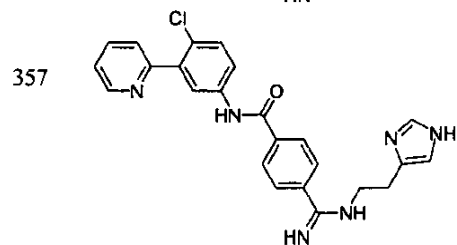
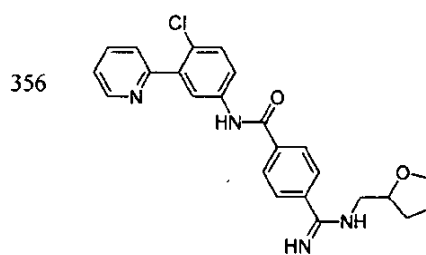
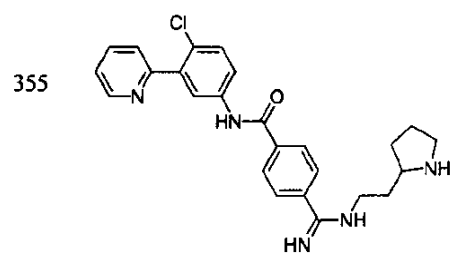
【 0 1 3 3】

【化 4 7】



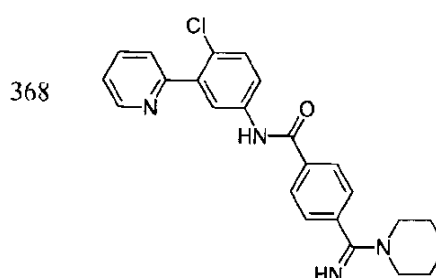
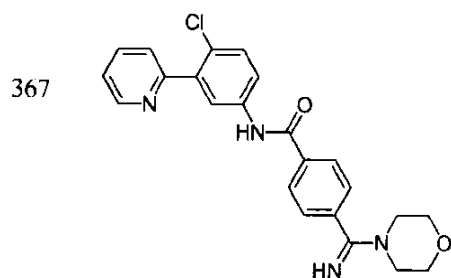
【 0 1 3 4】

【化 4 8】



【 0 1 3 5】

【化 4 9】



10

【0136】

本発明の化合物は、1又は複数の不斉炭素原子を含むことができる。従って、化合物はジアステレオマー、鏡像異性体又はその混合物として存在することができる。化合物の合成は、出発材料又は中間体として、ラセミ体、ジアステレオマー又は鏡像異性体を使用することができる。ジアステレオマー化合物は、クロマトグラフィー又は結晶化方法により分離され得る。同様に、鏡像異性体混合物は、当業界において知られている同じ技法又は他の技法を用いて分離され得る。不斉炭素原子の個々は、R又はS形状で存在することができ、そしてそれらの形状の両者は本発明の範囲内である。

20

【0137】

本発明はまた、上記化合物のプロドラッグも包含する。適切なプロドラッグは、生理学的条件下で親化合物を生成するために、開放され、例えば加水分解される既知のアミノ保護基及びカルボキシー保護基を包含する。特定の種類のプロドラッグは、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ又はグアニジノ基における窒素原子が、ヒドロキシ(OH)基、アルキルカルボニル(-CO-R)基、アルコキシカルボニル(-CO-OR)基、アシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル(-CO-O-R-O-CO-R)基(ここで、Rは単価又は二価の基であり、そして上記に定義された通りである)、又は式-C(=O)-CP1P2-ハロアルキル(ここで、P1及びP2は同じであっても又は異なっても良く、そしてH、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ハロ低級アルキル又はアリールである)を有する基により置換される。

30

【0138】

プロドラッグ化合物は、上記本発明の化合物と、活性化されたアシル化合物とを反応し、本発明の化合物における窒素原子を、活性化されたアシル化合物のカルボニルに結合せしめることにより調製され得る。適切な活性化されたカルボニル化合物は、カルボニル炭素に結合される良好な脱離基を含み、そしてアシルハロゲン化物、アシルアミン、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、特にアシルフェノキシド、例えばp-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル及びジフルオロフェノキシアシルを包含する。反応は一般的に、発熱性であり、そして低められた温度、例えば-78〜約50℃で不活性溶媒において実施される。

40

【0139】

反応は通常、無機塩基、例えば炭酸カリウム又は炭酸水素ナトリウム、又は有機塩基、例えばアミン、例えばピリジン、TEA、等の存在下で実施される。プロドラッグ調製の1つの態様は、1997年4月15日に出願されたUSSN 08/843,369号(PCT公開W09846576号に対応する)(それらの内容物は、引用により本明細書に組込まれる)に記載されている。

【0140】

合成:

本発明の化合物は、市販の出発材料及び試薬から、標準の有機合成技法を用いて調製される。本発明の化合物の調製に使用される合成方法は、化合物に存在する特定の置換基に

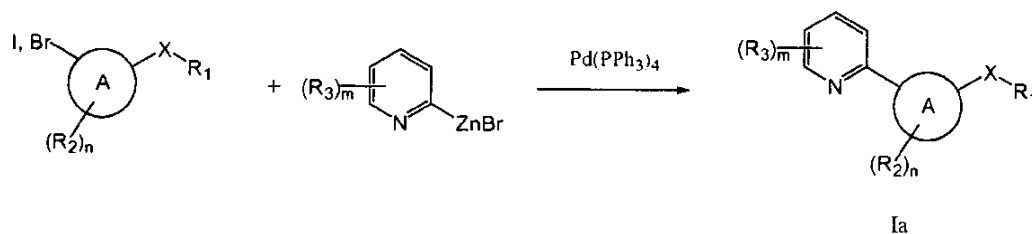
50

依存し、そして種々の保護及び保護解除方法が有機合成において標準であるように必要とされ得ることが理解されるであろう。Yが不在である本発明の化合物は、次の一般スキーム1に従って、Negishiカップリング方法により調製され得る：

【0141】

【化50】

スキーム1



10

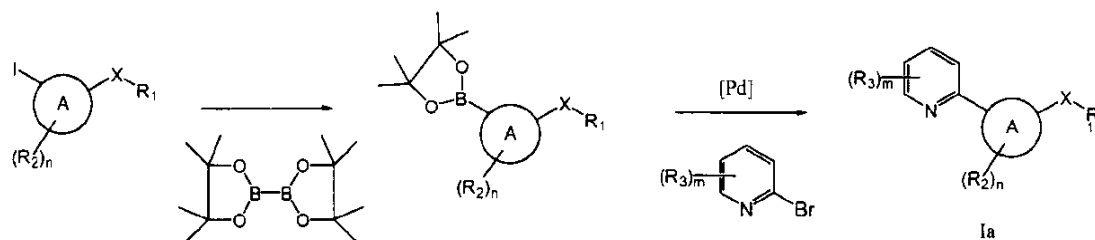
【0142】

ここで臭化ピリジル亜鉛（又は他方では、塩化ピリジル亜鉛）がヨード又はブロモ置換された環Aと反応され、最終化合物Iaが得られる。他方では、本発明の化合物Iaは、スキーム2に従って、適切なピリジルと環Aとの間に直接結合を供給するために、ホウ素化された環AのSuzukiカップリング反応を用いて調製され得る：

【0143】

【化51】

スキーム2



30

【0144】

ハロゲン置換された環Aは、パラジウム触媒、例えばPdCl₂(dppf)の存在下でホウ素エステル、例えばピナコールジボランと反応され、そして得られるボロネートエステルが2-ハロゲン置換されたピリジン及びパラジウム触媒と共に加熱され、本発明の最終化合物Iaが得られる。

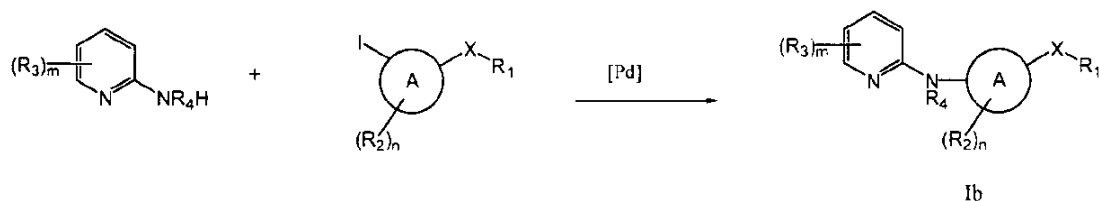
40

YがNR₄である本発明の化合物は、スキーム3に従って、所望する2-アミノピリジンによるハロゲン置換された環Aのパラジウム触媒されたアミン化により調製され得る：

【0145】

【化 5 2】

スキーム 3



10

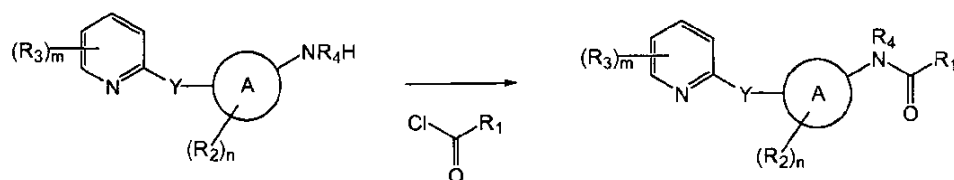
【0146】

Xが NR_4CO である本発明の化合物は、アミン置換された環Aが所望する酸塩化物 Cl-C(0)-R_1 と反応される、一般スキーム4により調製され得る：

【0147】

【化 5 3】

スキーム 4



20

【0148】

他方では、そのような化合物は、アミン置換された R_1 基、すなわち $\text{R}_1\text{-NR}_4\text{H}$ によるカルボキシ置換された環AのEDC触媒されたカップリングにより調製され得る。同じスキームが、アシル化段階において適切なチオ酸塩化物 Cl-C(S)-R_1 を用いることにより、Xが $\text{NR}_4\text{C(S)}$ である本発明のチオアミド化合物を調製するために使用され得る。

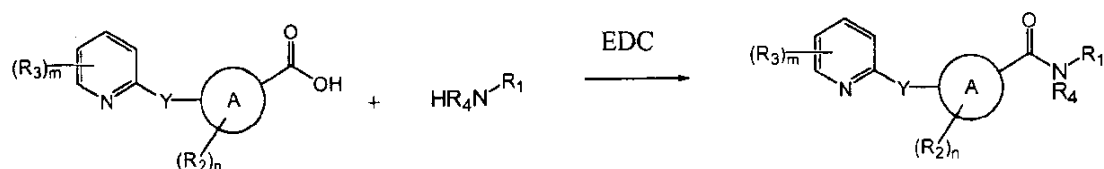
30

Xが C(0)NR_4 である本発明の化合物は、スキーム5に従って、アミン置換された環Aと、カルボキシ置換された R_1 基及びEDC触媒とを反応することにより類似して調製され得る：

【0149】

【化 5 4】

スキーム 5



40

【0150】

50

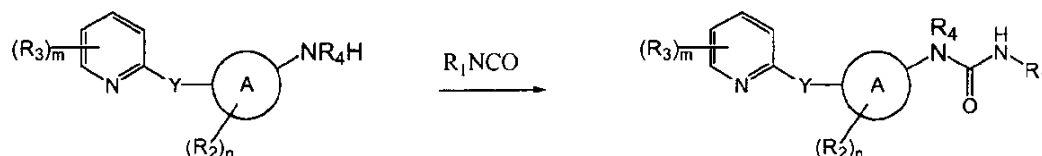
類似するスキームが、適切なチオ酸一置換された環A（例えば、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ ）を用いることにより、又はLawesson試薬によりアミドを転換することにより、Xが $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$ である本発明のチオアミド化合物を調製するために使用され得る。

Xが $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$ である本発明の化合物は、アミン一置換された環Aと、適切なイソシアネート $\text{R}_1\text{-NCO}$ とを反応することにより、一般スキーム6に従って調製され得る：

【0151】

【化55】

スキーム6



10

【0152】

同じスキームが、イソシアネート $\text{R}_1\text{-NCO}$ の代わりに適切なイソチオシアネート $\text{R}_1\text{-NCS}$ を用いることにより、Xが $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$ である本発明のチオウレア化合物を調製するために使用され得る。

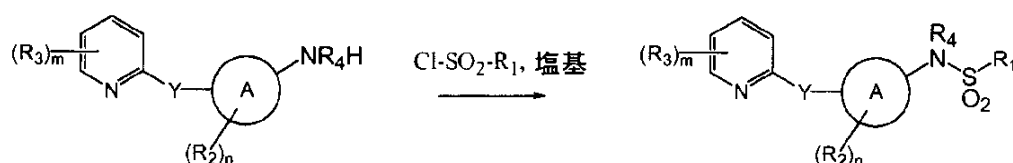
20

Xが NR_4SO_2 である本発明の化合物は、アミン一置換された環Aと、適切な塩化スルホニル $\text{R}_1\text{-S}(\text{O}_2)\text{Cl}$ とを、非求核性塩基、例えばTEA又はジイソプロピルエチルアミンの存在下で、所望するスルホンアミドを形成するために、反応することにより、一般スキーム7に従って調製され得る：

【0153】

【化56】

スキーム7



30

【0154】

Xが NR_4SO である本発明の化合物は、塩スルホニル $\text{R}_1\text{-S}(\text{O}_2)\text{Cl}$ の代わりに、適切な塩化イルフィニル $\text{R}_1\text{-SO-Cl}$ を用いて、類似して調製される。

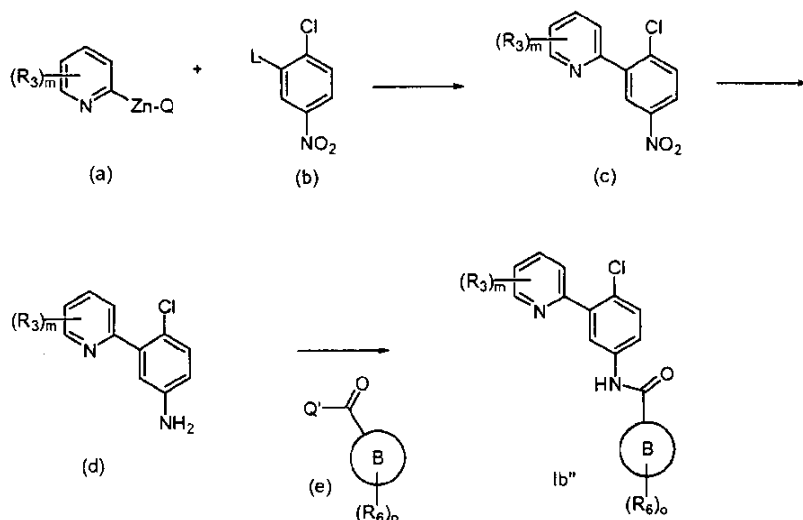
40

Xが NHCO である式Ib'の構造を有する本発明の化合物（すなわち、式Ib''）は、下記一般スキーム8に従って調製され、ここで R_3 、 R_6 、m及びoは本明細書において定義される通りであり、そしてQはCl、Br又はIであり；Q'はハロゲン、OH、ORであり、Rは活性化基であり；LはBr、I又はOTf（例えば、 $\text{O-SO}_2\text{-CF}_3$ ）である：

【0155】

【化 5 7】

スキーム 8



10

20

【0156】

ハロゲン化亜鉛ピリジン試薬 (a) は、Negishiカップリング反応において、適切な触媒、例えばパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) 錯体 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) の存在下で、2-クロロ-5-ニトロベンゼン試薬 (b) と反応せしめられる。特定の態様においては、パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) 触媒は、トリフェニルホスフィン (PPh_3) により安定化される。特定の態様においては、QはBrである。特定の態様においては、LはIである。特定の態様においては、カップリング反応は、約50℃～約60℃で実施される。

30

【0157】

ニトロベンゼン試薬 (b) は、亜硝酸ナトリウムにより、硫酸水溶液中、その対応するアミン (すなわち、2-クロロ-5-ニトロアニリン) を活性化し、そしてL基 (例えば、KI、KBr) により置換することにより得られる。特定の態様においては、LはIである。特定の態様においては、反応は約15℃以下で行われる。

【0158】

得られる中間体 (c) は、例えば酸の存在下でFe、Zn又は SnCl_2 により還元され、アミン中間体 (d) が得られる。特定の態様においては、中間体 (c) は、例えばエタノール中、AcOHの存在下でFeにより還元される。特定の態様においては、中間体 (c) は、エタノール中、AcOHの存在下で、Znにより還元される。特定の態様においては、中間体 (c) は、エタノール中、HClの存在下で、 SnCl_2 により還元される。特定の態様においては、還元反応は、約60℃で実施される。

40

【0159】

最終的に、中間体 (d) は、活性化された酸 (e) と反応せしめられ、最終化合物Ib' が得られる。特定の態様においては、活性化された酸 (e) は、酸ハロゲン化物 (例えば、Q' は塩化物である)、又は活性化されたエステル (例えば、Q' はO-EDCである) である。特定の態様においては、最終反応は、約0℃で実施される。

【0160】

本発明の化合物は、ヘッジホッグシグナル伝達を阻害し、そして例えばPatchedが失敗するか、又は不適切に、Smoothedを制御する場合 (機能的表現型のPtc損失)、そして/

50

又はSmoothenedが、Patched抑制にもかかわらず、活性的である場合（機能的表現型のSmo獲得）、異常ヘッジホッグシグナル伝達に関連する癌の処理のために有用である。そのような癌タイプの例は、基底細胞腺癌、神経外胚葉腫瘍、例えば骨髄芽腫、髄膜腫、血管腫、グリア芽腫、膵臓腺癌、扁平肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、乳癌、横紋筋肉腫、食道癌、胃癌、胆道癌、腎癌、甲状腺癌を包含する。

【0161】

本発明の化合物は、他の抗癌処理、例えば放射線療法又は化学療法の前、同時に又はそれに続いて、投与され得る。適切な細胞増殖抑制性化学療法化合物は、次のものを包含するが、但しそれらだけには限定されない：(i) 抗代謝物、例えばシタラビン、フルダラビン、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、ゲンシタビン、ヒドロキシウレア又はメトトレキセート；(ii) DNA-フラグメント化剤、例えばブレオマイシン、(iii) DNA-架橋剤、例えばクロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド又はナイトロジェンマスタード；(iv) インターカレート剤、例えばアドリアマイシン（ドキシソルビシン）又はミトキサントロン；(v) タンパク質合成インヒビター、例えばL-アスパラギナーゼ、シクロヘキシミド、プロマイシン又はジフテリア毒素；(vi) トポイソメラーゼIポイズン、例えばカンプトテンシン又はトポテカン；(vii) トポイソメラーゼIIポイズン、例えばエトポシド（VP-16）又はテトポシド；

【0162】

(viii) 微小管一指図された剤、例えばコルセミド、コルヒチン、パクリタクセル、ビンブラスチン又はビンクリスチン；(ix) キナーゼインヒビター、例えばフラボピリドール、スタウロスポリン、STI571（CPG57148B）又はUCN-01（7-ヒドロキシスタウロスポリン）；(x) 種々の治療薬、例えばチオプラチン、PS-341、フェニルブチレート、ET-18-OCH₃又はファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（L-739749、L-744832）；ポリフェノール、例えばクエルセチン、レスベラトール、ピセアタンノール、エピガロカテキシン、ガレート、テアフラビン、フラボノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びそれらの誘導体類；(xi) ホルモン、例えばグルココルチコイド又はフェンレチニド；(xii) ホルモンアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、フィナステリド又はLHRHアンタゴニスト。特定の態様においては、本発明の化合物は、シスプラチン、ドキシソルビシン、タキソール、タキソテレ及びマイトマイシンCから成る群から選択された細胞増殖抑制性化合物と同時投与される。

【0163】

本発明に使用され得るもう1つの種類の活性化合物は、死亡受容体（“死亡受容体アゴニスト”）への結合によりアポプトーシスに対して敏感にするか、又は誘発できるそれらである。死亡受容体のそのようなアゴニストは、死亡受容体リガンド、例えば腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）、腫瘍壊死因子 β （TNF- β 、リンフォトキシン- α ）、LT- β （リンフォトキシン- β ）、TRAIL（Apo2L、DR4リガンド）、CD95（Fas、APO-1）リガンド、TRAMP（DR3、Apo-3）リガンド、DR6リガンド、並びに前記リガンドのいずれかのフラグメント及び誘導体を包含する。

【0164】

特定の態様においては、死亡受容体リガンドは、TNF- α である。もう1つの特定の態様においては、死亡受容体リガンドは、Apo2L/TRAILである。さらに、死亡受容体アゴニストは、死亡受容体に対するアゴニスト誘導体、例えば抗-CD95抗体、抗-TRAIL-R1（CD4）抗体、抗-TRAIL-R2（CR5）抗体、抗-TRAIL-R3抗体、抗-TRAIL-R4抗体、抗-DR6抗体、抗-TNF-R1抗体及び抗-TRAMP（DR3）抗体、並びに前記抗体のいずれかのフラグメント及び誘導体を含んで成る。

【0165】

アポプトーシスに対して細胞を敏感にするためには、本発明の化合物はまた、放射線療法と組合しても使用され得る。句“放射線療法”とは、新形成の処理への電磁又は微粒子放射線の使用を言及する。放射線療法は、標的領域に供給される高用量放射線が腫瘍及び正常組織における再生細胞の死亡をもたらすであろう原理に基づかれる。放射線用量レ

10

20

30

40

50

ジメは一般的に、放射線吸収された用量（ラド）、時間及び分別により定義され、そして腫瘍学者により注意して定義されるべきである。患者が受ける放射線の量は、身体の他の器官に関しての腫瘍の位置及び腫瘍が拡散した程度を包含する種々の考慮に依存するであろう。

【0166】

放射線療法剤の例は、放射線療法に提供されるが、但しそれだけには限定されず、そして当業界において知られている（Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993)。放射線療法における最近の前進は、三次元等角外部ビーム放射線、強度変調放射線療法（IMRT）、定位的放射線照射法及び短距離放射線療法（組織間空放射線療法）を包含し、後者は移植された“種子”として腫瘍中に放射線源を直接、配置する。それらの新しい処理方法は、標準の外部ビーム放射線療法に比較して、それらの高められた有効性の原因になる、腫瘍への高い用量の放射線を供給する。

10

【0167】

β -放出放射性核種を有する電離放射線は、電離粒子（電子）の適度な線エネルギー付与（LET）及びその中間領域（典型的には、組織において数ミリメートル）のために、放射線療法用途のために最も有用であると思われる。 γ 線は、より長い距離において低レベルで用量を供給する。 α 粒子は全く正反対を表し、すなわちそれらは非常に高いLET用量を供給するが、しかし非常に制限された範囲を有し、そして従って、処理されるべき組織の細胞と親密に接触して存在すべきである。さらに、 α 放射体は一般的に、重金属であり、これは可能な化学を制限し、そして処理されるべき領域からの放射性核種の漏れから過度の危険性を提供する。処理されるべき腫瘍に依存して、すべての種類の放射体は、本発明の範囲内に考慮できる。さらに、本発明は、紫外線（UV）、高エネルギー可視光、マイクロ波放射線（温熱療法）、赤外線（IR）及びレーザーのような非電離放射線のタイプを包含する。本発明の特定の態様においては、UV放射線が適用される。

20

【0168】

本発明の化合物は脈管形成を阻害し、そして従って、脈管形成により介在される疾病又は病状、特に固形腫瘍、例えば結腸、肺、膵臓、乳房及びグリオーマの処理において有用である。さらに、本発明の化合物は、網膜黄斑部変性、例えば加齢性網膜黄斑部変性の処理のために有用である。本発明の化合物はまた、炎症性/免疫性疾病、例えばクローン病、炎症性腸疾患、シェーグレン症候群、喘息、移植臓器拒絶、全身性狼瘡、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、乾癬及び多発性硬化症の処理のためにも有用である。本発明の化合物はまた、脱毛剤としても有用である。

30

【0169】

本発明はまた、本発明の化合物及び医薬的に許容できる不活性キャリアー、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物又は薬剤、及びそのような組成物及び薬剤を調製するためへの本発明の化合物の使用法を包含する。典型的には、本発明の方法に使用される本発明の化合物は、周囲温度、適切なpH及び所望する程度の純度で、医薬的に許容できるキャリアー、すなわち生薬投与形で使用される用量及び濃度で受容体に対して非毒性であるキャリアーと共に混合することにより配合される。配合物のpHは、主に化合物の特定使用及び濃度に依存するが、しかし約3～約8の範囲であり得る。特定の配合物は、pH5で酢酸緩衝液である。本明細書において使用するための化合物は、無菌の配合物に存在することができる。化合物は、固形組成物として貯蔵され得るが、但し凍結乾燥された配合物又は水溶液も許容できる。

40

【0170】

本発明の組成物は、良好な医学的实施と一致する態様で配合され、定量化され、そして投与されるであろう。この場合に考慮される要因は、処理される特定の障害、処理される特定の哺乳類、個々の患者の臨床学的状態、障害の原因、剤の供給部位、投与方法、投与のスケジュール、及び開業医に知られている他の要因を包含する。投与される化合物の“有効量”は、そのような考慮により支配され、そしてヘッジホッグ経路シグナル伝達を低

50

めるために必要な最少量であり、又はヘッジホッグシグナル伝達に対して敏感である腫瘍のサイズ、体積又は質量の低下、又は本発明の化合物の投与の不在下での上昇に対してのそのような腫瘍のサイズ、体積又は質量の上昇下での低下を引き起こすのに必要な最少量である。

【0171】

他方では、化合物の“有効量”とは、悪性細胞の数、又は悪性細胞の数の上昇速度を低めるのに必要な量を意味する。他方では、“有効量”は、抗ヘッジホッグ経路感受性腫瘍により苦しめられている患者の生存性を高めるために必要とされる本発明の化合物の量である。そのような量は、正常細胞又は全体的に哺乳類に対して毒性である量以下であり得る。非悪性指標に関しては、“有効量”とは、特定の指標又はその徴候の重症度を低め

10

【0172】

一般的に、用量当たり非経口投与される本発明の化合物の初期医薬的有效量は、約0.01～約100mg/kg、例えば約0.1～約20mg/kgの患者の体重/日、例えば約0.3～約15mg/kg/日であろう。経口単位投与形、例えば錠剤及びカプセルは、約25～約1000mgの本発明の化合物を含むことができる。

【0173】

本発明の化合物は、いずれかの適切な手段、例えば経口、局部、経皮、非経口、皮下、直腸、腹腔内、肺内及び鼻空内、及び所望には、局部処理に関しては、病変内投与により投与され得る。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内又は皮下投与を包含する。適切な経口投与形の例は、約25mg、50mg、100mg、250mg又は500mgの本発明の化合物、及び約90～30mgの無水ラクトース、約5～40mgのナトリウムクロスカルメロース、約5～30mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30、及び約1～10mgのステアリン酸マグネシウムを含む錠剤である。粉末化された成分は、最初に一緒に混合され、そして次に、PVPの溶液と共に混合される。

20

【0174】

得られる化合物は、乾燥され、粒状化され、ステアリン酸マグネシウムと共に混合され、そして従来の装置を用いて錠剤形に圧縮される。エアロゾル配合物は、適切な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝液に5～400mgの本発明の化合物を溶解し、等張化剤、例えば塩化ナトリウムを添加することにより調製され得る。前記溶液は典型的には、不純物及び汚染物を除去するために0.2ミクロンのフィルターを用いて濾過される。局部用配合物は、軟膏、クリーム、ローション、パウダー、溶液、ペッサリー、スプレー、エアロゾル及びカプセルを包含する。軟膏及びクリームは、水性又は油性基材と共に配合され、そして適切な増粘剤及び/又はゲル化剤及び/又は溶媒が添加される。

30

【0175】

そのような基材は、水及び/又は油、例えば液体パラフィン又は植物油、例えばラッカセイ油又はヒマシ油、又は溶媒、例えばポリエチレングリコールを包含することができる。使用され得る増粘剤は、ソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、微晶性ワックス及び蜜蝋を包含する。ローションは、水性又は油性基材と共に配合され、そして1又は複数の乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤又は増粘剤を含むことができる。外部適用のためのパウダーは、いずれかの適切な粉末基材、例えばタルク、ラクトース又は澱粉の助けにより形成され得る。滴薬は、1又は複数の分散剤、溶解剤又は沈殿防止剤を含んで成る、水性又は非水性基材と共に配合され得る。

40

【実施例】

【0176】

本発明は次の例により、より十分に理解されるであろう。しかしながら、それらは本発明の範囲を制限するものではない。本明細書に使用される略語は次の通りである：

BuOH: ブタノール;

DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン;

50

DMA: NN-ジメチルアセトアミド;
 DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン;
 DME: 1,2-ジメトキシエタン;
 DMF: ジメチルホルムアミド;
 EDC: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド;
 HATU: 0-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-yl)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート;
 HPLC: 高圧液体クロマトグラフィー
 MPLC: 中圧液体クロマトグラフィー
 NBS: N-ブロモスクシンイミド;
 TEA: トリエチルアミン;
 TASF: トリス(ジメチルアミノ)スルホニウムジフルオロトリメチルシリケート;
 THF: テトラヒドロフラン;
 EtOH: エタノール;
 MeOH: メタノール;
 L: マイクロリッター

10

【0177】

すべての試薬は、特にことわらない限り、市販されている。反応は、窒素の雰囲気下でオープン乾燥されたガラス器具を用いて実施された。空気及び湿気感受性液体及び溶液は、注射器又はステンレス鋼カニューレを通して移された。有機溶液は、回転蒸発により減圧（約15mmHg）下で濃縮された。特にことわらない限り、使用されるすべての溶媒は市販されている。生成物のクロマトグラフィー精製は、Isco CombiFlash Companion及び媒体の使用により達成された。反応時間は、例示のためのみ与えられる。反応に続いて、薄層クロマトグラフィー（TLC）及び液体クロマトグラフィー質量分光法（LC-MS）が伴う。薄層クロマトグラフィー（TLC）は、EM Scienceシリカゲル60F₂₅₄プレート（250 µm）上で実施された。展開されたクロマトグラムの可視化は、蛍光消失により達成された。LC-MSは、3ml/分で作動するPhenomenexカラム（50×4.6mm、5 µm）上でShimadzu 10AD LCにより得られた。

20

【0178】

214及び254nmでモニターするShimadzu SPD-10A検出器を使用した。単一四極子質量分析を、Applied Biosystems質量分光計上で実施した。核磁気共鳴（NMR）スペクトルを、¹Hについて400MHzで作動するVarian Inova分光計上で入手し、そして百万分率（ppm）でテトラメチルシラン（TMS）に対して内部的に参照する。¹H NMRについてのデータを次の通りにして記録する：化学シフト（δ、ppm）、多重度（s, シングレット；bs, 広いシングレット；d, ダブルレット；t, トリプレット；q, カルテット；quint, クインテット；sext, セクテット；hept, ヘプテット；m, マルチプレット；bm, 広いマルチプレット）、及びインテグレーション。すべての最終生成物の構造及び純度は、次の技法の少なくとも1つにより評価された：LC-MS、NMR、TLC。

30

【0179】

例1：一般方法：

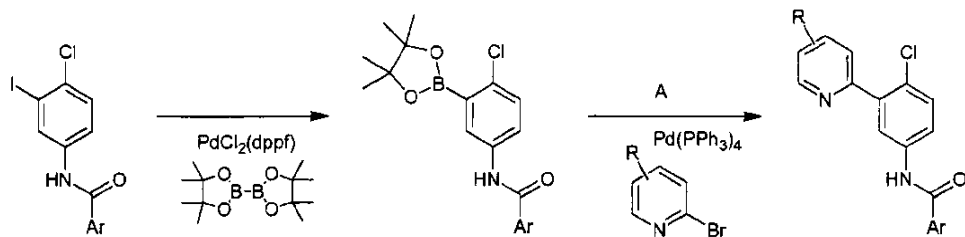
例2～51の化合物を、次の一般方法に従って調製した。

40

【0180】

A：Suzukiカップリング方法：

【化 5 8】



10

【0181】

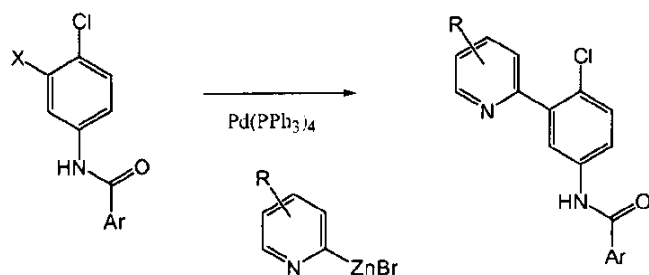
2Mの水性炭酸カリウム（5.0当量）及びトルエン：エタノールの4：1混合物（2.5ml）を、適切なボロネートエステル（2.6当量）、ハロゲン化アリール（0.35mmol、1.0当量）及びPd(PPh₃)₄（0.04当量）により充填された電子レンジ用バイアルに添加した。バイアルを密封し、そして電子レンジにおいて、攪拌下で160℃に10分間、加熱した。その溶液を2Mの水性酸化ナトリウム（20ml）上に注ぎ、酢酸エチルにより抽出し（2×20ml）、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理（条件は下記に与えられる）による粗生成物の精製により、所望する生成物を得た。

20

【0182】

B：Negishiカップリング方法：

【化 5 9】



X = I 又は Br

R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

30

【0183】

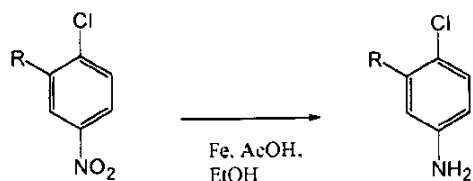
アリール亜鉛臭化物（THF中、0.5M、2.5当量）を、適切なハロゲン化アリール（1.0当量）及びPd(PPh₃)₄（0.04当量）により充填された、オーブナー乾燥された電子レンジ用バイアルに添加した。バイアルを密封し、そして電子レンジにおいて、攪拌下で140℃に10分間、加熱した。粗反応混合物を、濃縮し、そしてシリカゲル上でのクロマトグラフィー処理（条件は下記に与えられる）により精製し、所望する生成物を得た。

40

【0184】

C：アリールニトロ基の鉄還元：

【化 6 0】



R=I又はピリジン-2-イル

10

【0185】

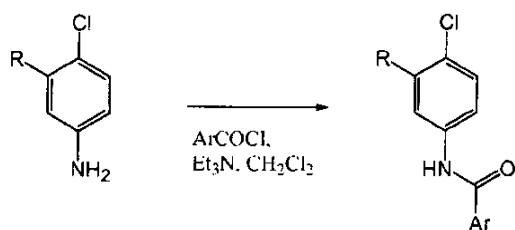
AcOH/EtOH (1:1, 0.42M) 中、適切なニトロアリアル (1mモル、1 当量) を、AcOH/EtOH (1:2, 2M) 中、鉄粉末 (6.0当量) の溶液に60℃でゆっくり添加した。その溶液を70℃で30～60分間、攪拌した。反応混合物を23℃に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルにより洗浄し、そして濃縮した。油状残渣を酢酸エチル (30ml) に溶解し、飽和水性NaHCO₃ (2×15ml) 及び水 (2×10ml) により洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。油状残渣を、さらに精製しないで使用した。

【0186】

20

D: アミド結合形成:

【化 6 1】



R=I又はピリジン-2-イル

30

【0187】

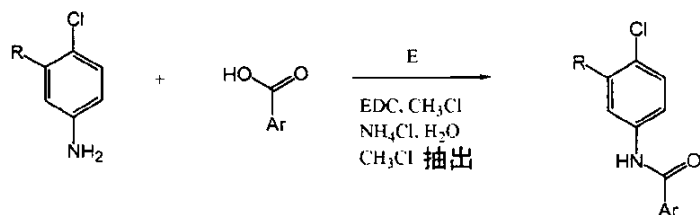
酸塩化物 (1.05～1.1当量) を、塩化メチレン中、アニリン (1.0当量) 及びTEA (1.1～1.5当量) の溶液に、示される温度で添加した。その溶液を0.5～3時間、攪拌し、飽和水性NaHCO₃上に注ぎ、塩化メチレンにより2度、抽出し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理 (条件は下記に与えられる) による粗生成物の精製により、所望する生成物を得た。

40

【0188】

E: EDCアミド結合形成:

【化 6 2】



R=I又はピリジン-2-イル

10

【0189】

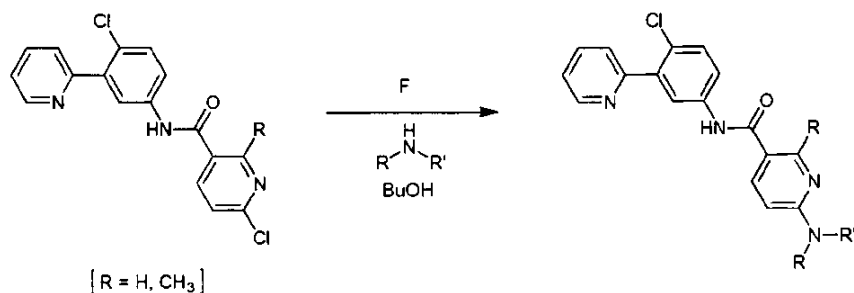
カルボン酸（1.1当量）を、塩化メチレン（アニリン中、0.7M）中、アニリン（1.0当量）及びEDC（1.4当量）の溶液に添加した。その溶液を23℃で2時間、攪拌し、飽和水性NH₄Cl及び水の1：1混合物上に注ぎ、塩化メチレンにより2度、抽出し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理（条件は下記に与えられる）による粗生成物の精製により、所望する生成物を得た。

【0190】

F：2-クロロピリジンへのアミンの付加：

20

【化 6 3】



30

【0191】

NHRR' = エタノールアミン、アニリン、ベンジルアミン、2-メチルプロピルアミン、N-メチルピペラジン、モルホリン、2-モルホリノエチルアミン

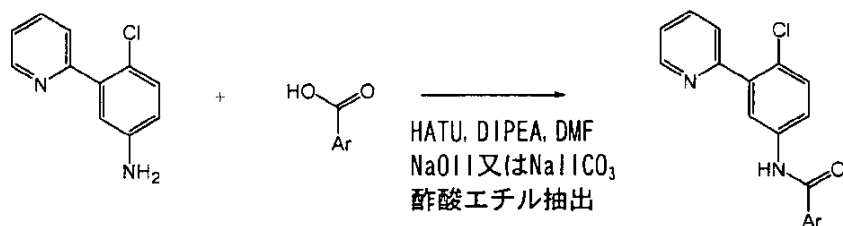
BuOH又はBuOH/エチレングリコールの混合物のいずれか中、第一又は第二アミン（5当量）を、密封された管において20分間、170～220℃に加熱した。BuOHを減圧下で除去した。エチレングリコールが使用される場合、反応を水により希釈し、そして生成物を酢酸エチルにより抽出し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。粗生成物を、逆相HP LCにより精製し、所望する生成物を得た。

40

【0192】

G：HATUによるアミド結合カップリング：

【化 6 4】



10

【0193】

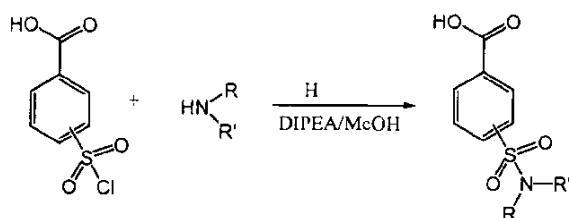
アニリン（1.0当量）を、DMF（0.1～0.2M）中、カルボン酸（1.1当量）、HATU（1.1当量）及びDIPEA（2当量）の混合物に添加した。一晩の攪拌の後、反応混合物を、0.1Nの水酸化ナトリウム又は飽和NaHCO₃により希釈し、酢酸エチルにより抽出し、そして組合された有機相をブラインにより洗浄した。有機相を乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、そして粗混合物を逆相HPLCにより精製した。

【0194】

H：スルホンアミド安息香酸の調製：

20

【化 6 5】



30

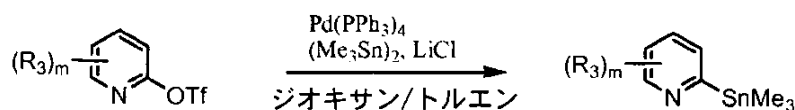
【0195】

クロロスルホニル安息香酸（1.0当量）を、10～20%DIPEA/メタノール（1M）中、アミン（1.1当量）の溶液に4℃で添加した。1時間後、反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製した。

【0196】

I：2-ピリジリトリフレートの錫化：

【化 6 6】



40

【0197】

トルエン（1ml）中、テトラキーストリフェニルホスフィンパラジウム（0.04当量）の溶液を、ジオキサン中、アリールトリフレート（1当量）、ビストリアルキル錫（1.05当量）及び塩化リチウム（3当量）の脱気された溶液に添加した。2時間、加熱還流し、23℃に冷却し、酢酸エチルにより希釈し、10%NH₄OH（水性）及びブラインにより洗浄し

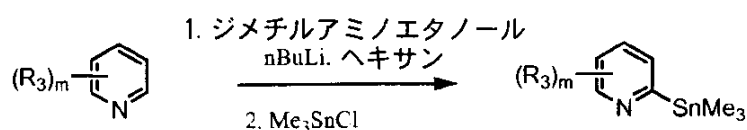
50

、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。粗材料を、さらに精製しないで使用した。

【0198】

J: 置換されたピリジンの錫化：

【化67】



10

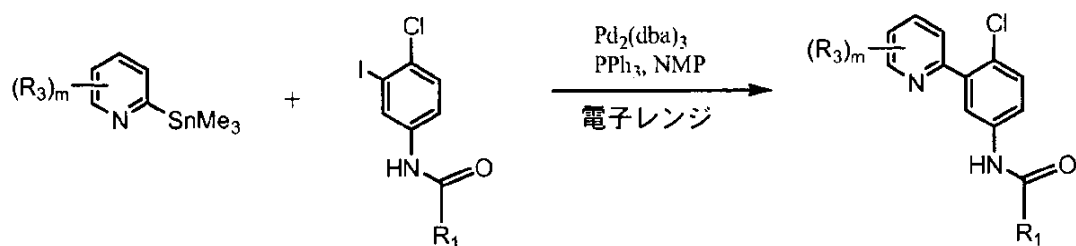
【0199】

n-ブチルリチウム（6当量、ヘキサン中、2.5M）を、ヘキサン中、ジメチルアミノエタノール（3当量）の溶液に0℃で滴下した。その溶液を0℃で30分間、攪拌し、その後、置換されたピリジン（1当量）を滴下した。その溶液を0℃で、さらに1時間、攪拌し、次に-78℃に冷却した。ヘキサン中、トリアルキル錫の溶液を滴下した。その溶液を-78℃で30分間、攪拌し、0℃に暖め、水により急冷し、エーテルにより2度、抽出し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。

【0200】

K: Stilleカップリング：

【化68】



30

【0201】

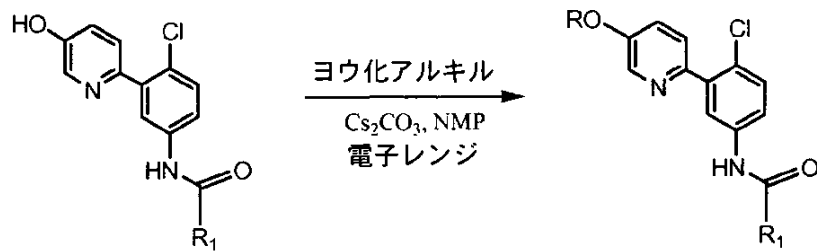
パラジウム触媒（0.02当量）を、NMP中、アリールヨード（1当量）、アリールスタンナン（2当量）及びトリフェニルホスフィン（0.16当量）の脱気された溶液に添加した。電子レンジにおいて130℃に15分間、加熱した。その反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、10%NH₄OH（水性）及びブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0202】

L: アルキルエーテルの合成：

40

【化 6 9】



10

【0 2 0 3】

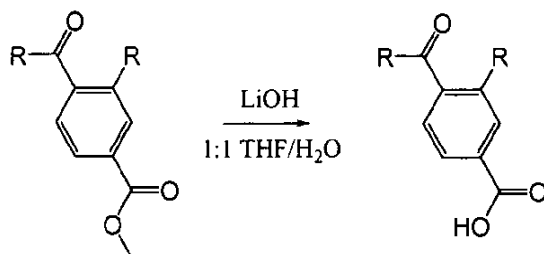
NMP中、ヒドロキシピリジン（1当量）、ヨウ化アルキル（過剰）及び炭酸セシウムの溶液を、電子レンジにおいて10分間、100℃に加熱した。その反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、10%NH₄OH（水性）及びブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0 2 0 4】

M：メチルエステル 鹸化：

【化 7 0】

20



30

【0 2 0 5】

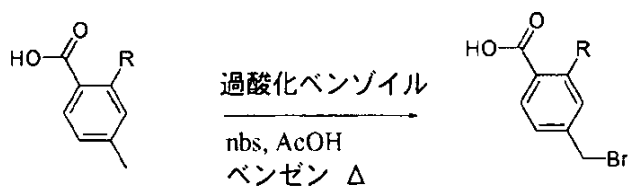
メチルエステル（1当量）を、THF/水の50/50混合物中、LiOH（2当量）により加水分解した。反応の完結後、THFを減圧下で蒸発し、そしてその溶液をHClにより、pH2に酸性化した。得られる固形物を濾過し、そして乾燥し、純粋な酸を得た。

【0 2 0 6】

N：遊離酸官能基の存在下での臭素化：

【化 7 1】

40



【0 2 0 7】

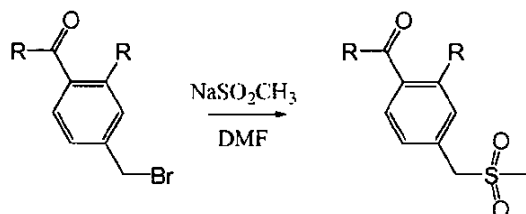
パラメチル安息香酸（1当量）を、ベンゼン中、5%AcOHの溶液において、過酸化ベンゾイル（0.1当量）及びN-ブロモスクシンイミド（0.9当量）と共に組合し、そして電子

50

レンジにおいて、5～15分間、120℃で加熱した。生成物を出発材料及びジブロモ生成物から、酢酸エチル（1%AcOHを含む）及びヘキサン溶媒系を用いてISCOフラッシュクロマトグラフィーにより分離した。

【0208】

0：臭素のナトリウムメタンスルフィネート置換：
【化72】



10

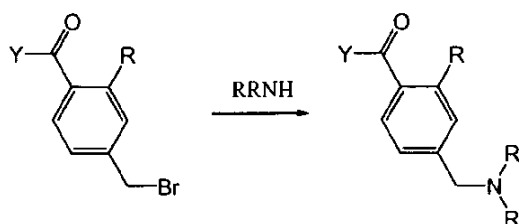
【0209】

臭素出発材料（1当量）に、DMF中、ナトリウムメタンスルホネート（2当量）を添加し、そして電子レンジにおいて5分間、120℃に加熱した。他方では、反応を油浴において、完結まで数時間、60℃に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、そして酢酸エチル及び水により抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして真空下で濃縮し、一般的メチルスルホンを得た。

20

【0210】

P：臭素のアミン置換：
【化73】



30

【0211】

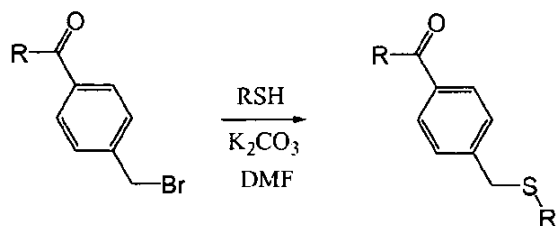
ブロモ出発材料（1当量）に、DMSO又はBuOHのいずれか中、適切なアミン（3当量）を添加し、そして完結まで、室温で攪拌した。低い求核性アミン又はアニリンに関しては、反応を、150～170℃の範囲の電子レンジ条件を用いて、15分間、完結せしめた。粗反応物を濃縮乾燥し、そして反応が中間体をもたらす場合、酢酸エチル及び飽和炭酸水素塩により抽出するか、又は反応が最終生成物をもたらす場合、HPLCを通して精製される。

40

【0212】

Q：ハロゲンのチオール置換：

【化 7 4】



10

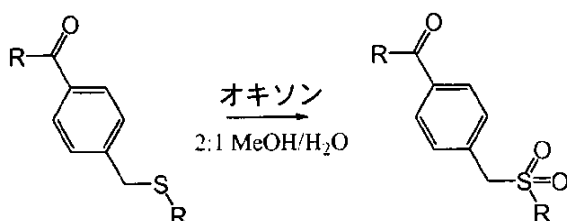
【0 2 1 3】

パラメチルブロモベンゾエート（1当量）を、DMF（又は CH_3CN ）中、炭酸カリウム（又はセシウム）（1.5当量）及び適切なチオール誘導体（1.1当量）により処理し、そして室温で一晩、攪拌した。DMFを真空下で蒸発し、そして反応を酢酸エチル及び水により抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、チオール、又は誘導体化されたチオール化合物を得た。

【0 2 1 4】

R: オキシソニ酸化：

【化 7 5】



20

【0 2 1 5】

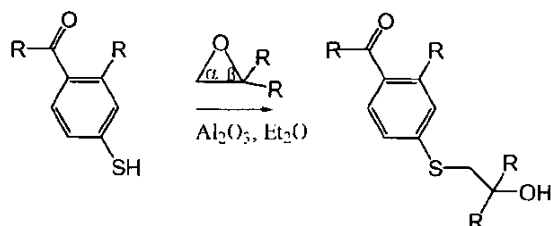
誘導体化されたチオール（1当量）をメタノールに溶解し、同時にオキシソニ（2当量）を別々に半分の量の水に溶解した。すべてのオキシソニを溶解した後、その溶液を、メタノール溶液中、チオールに一度に添加し、そして完結まで攪拌した。メタノールを真空下で蒸発し、そして残った水を酢酸エチルにより2度、抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして濃縮し、スルホンを得た。

30

【0 2 1 6】

S: アルミナ表面でのエポキシドのチオリシス：

【化 7 6】



40

【0 2 1 7】

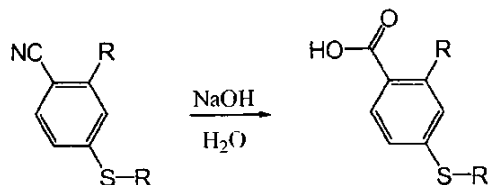
ジエチルエーテル中、エポキシド（1.0当量）、チオフェノール（1.5当量）及び中性酸

50

化アルミニウム（約70当量）の混合物を、TLCによりモニターしながら、室温で3時間、攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチルにより洗浄し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～40%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、 β -ヒドロキシスルフィド生成物を得た。

【0218】

T: カルボン酸へのニトリル基の転換：
【化77】



10

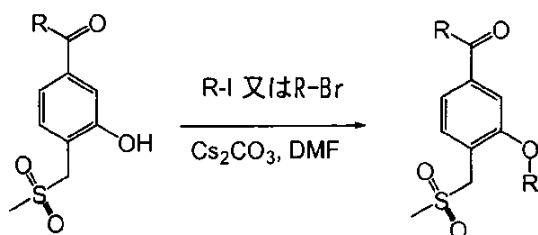
【0219】

水中、ベンズニトリル（1.0当量）及び水酸化ナトリウム（2.0当量）の溶液を、120℃に2時間、加熱した。反応混合物を室温に冷却し、そしてHClによりpH2に酸性化した。得られる固形物を濾過し、純粋な酸生成物を得た。

20

【0220】

U: フェノールのアルキル化
【化78】



30

【0221】

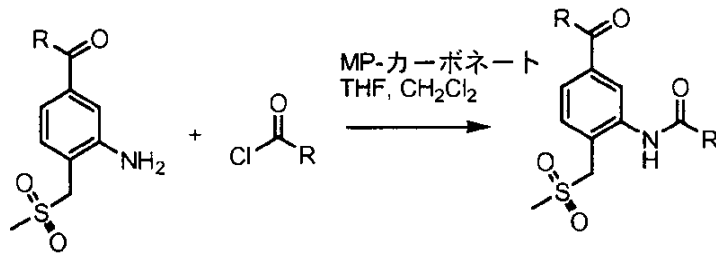
フェノールをDMF（1.0ml）に溶解した。炭酸セシウム（1.0当量）及び臭化アルキル又はヨウ化アルキル（1.0～2.0当量）を添加し、そしてその反応を室温で18時間、又は50℃で1～24時間、攪拌した。反応を水により急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。有機抽出物を水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、粗油状物を得、これを逆相HPLC上で精製した。

40

【0222】

V: 酸塩化物及びアニリンによるアミド結合形成：

【化 7 9】



10

【0 2 2 3】

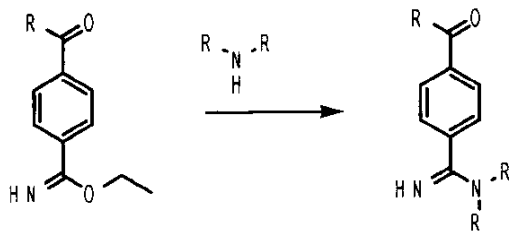
アニリンを、THF (1.5ml) 及びジクロロメタン (1.5ml) に溶解した。MP-カーボネート (1.5当量) 及び酸塩化物 (1.1当量) を添加し、そしてその溶液を室温で18時間、攪拌した。反応をメタノール及びジクロロメタンにより希釈し、そして濾過し、MP-カーボネートを除去した。母液を蒸発し、固形物を得、そして逆相HPLCにより精製した。

【0 2 2 4】

W: イミデートからアミジン形成:

【化 8 0】

20



30

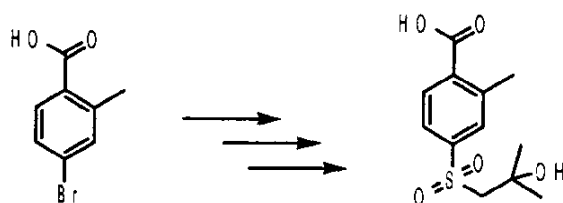
【0 2 2 5】

メタノール中、新しく形成されたイミデートの溶液を、第一又は第二アミン (1.5当量) により室温で18時間、処理した。メタノールを回転蒸発器上で除去し、そして残渣を逆相HPLCにより精製した。

【0 2 2 6】

X: 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)-2-メチル安息香酸:

【化 8 1】



40

【0 2 2 7】

段階 1: メチル 4-ブロモ-2-メチルベンゾエートの調製:

機械攪拌機、還流冷却器、内部温度プローブ及び窒素気泡管を備えた1Lの3首フラスコ

50

を、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (50.35g、1 当量、Hongda) 及びメタノール (350ml) により充填し、そしてその反応器の内容物を0℃に冷却した。塩化アセチル (27.6g、1 当量) を、30℃以下の内部温度を維持する速度で、ゆっくり添加した。反応混合物を、出発材料がLCによりもはや検出されなくなるまで、16時間、加熱還流した。反応が完結すると、反応器の内容物を室温に冷却し、そして反応混合物を回転蒸発器により濃縮し、油状物を得た。次に、その油状物をジクロロメタン (100ml) により希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100ml) により洗浄した。有機層を回転蒸発器により濃縮し、メチル4-ブロモ-2-メチルベンゾエート (51.22g、95.5%) を黄色の油状物として得た。

【0228】

段階2: 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)-2-メチル安息香酸:

機械攪拌機、還流冷却器、内部温度プローブ及び窒素気泡管を備えた12Lの3首丸底フラスコを、メチル4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (500g)、トルエン (4,000ml)、2-エチルヘキシル3-メルカプトプロパノエート (715g) 及びジイソプロピルエチルアミン (564g) を充填した。反応器の内容物を、真空/窒素のサイクルを3度、反復することにより脱気した。次に、反応器を、Pd₂(dba)₃ (59.97g) 及びXantphos (63.15g) により充填し、そして真空/窒素のサイクルを1度、反復することにより脱気した。次に、反応器の内容物を、出発材料がLCにより検出されなくなるまで、95~100℃に加熱した。

【0229】

反応が完結すると、反応器の内容物を45℃に冷却した。次に、反応器を、Florisil (1000g) により充填し、そして反応器の内容物を、中間材料がLCによりもはや検出されなくなるまで、50℃で2時間、攪拌した。反応が完結すると、反応器の内容物を室温に冷却し、そしてセライトパッドを通して濾過した。フィルターケーキを、酢酸エチル (4000ml) により洗浄し、そして濾液を回転蒸発器により濃縮し、油状物を得た。次に、その油状物を、メタノール (9000ml) と共に反応器に戻して、そして反応器をナトリウムメトキシド (327g) により充填した。(発熱性添加、ΔT約10℃)。次に、反応器の内容物を、中間材料がLCによりもはや検出されなくなるまで、50℃に1時間、加熱した。次に、反応器を、2, 2-ジメチルオキシラン (236g) により充填 (発熱性添加、ΔT約10℃)、そして内容物を、中間材料がLCによりもはや検出されなくなるまで、50℃で1時間、加熱し続けた。

【0230】

次に、反応器を、水 (500ml) 及び水酸化リチウム・一水和物 (91g) により充填し、そして次に、中間材料がLCによりもはや検出されなくなるまで、12時間60℃に加熱した。反応が完結すると、反応器の内容物を室温に冷却し、そして回転蒸発器により濃縮し、油状物を得、続いて水 (18L) により希釈し、ジクロロメタン (2×4L) により抽出し、水性画分をヘプタン (2×4L) により洗浄し、濃HClにより水性画分を酸性化し (35℃以下の温度を維持しながら)、そしてジクロロメタン (2×16L) により抽出した。個々の有機画分を水 (1×8L) により洗浄し、そして濃縮乾燥し、4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)-2-メチル安息香酸 (472g、90%の収率) を黄色の固形物として得た。

【0231】

段階3: 4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)-2-メチル安息香酸の合成:

機械攪拌機、内部温度プローブ及び窒素気泡管を備えた2000mlの反応器を、4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)-2-メチル安息香酸 (52g)、メタノール (370ml)、水 (370ml) 及びオキソン (146g) により充填し (わずかな発熱が観察された、ΔT約15℃)、そして出発材料がLCによりもはや存在しなくなるまで、室温で18時間、攪拌した。メタノールを回転蒸発器を通して除去し、そして反応器の内容物を5%炭酸水素ナトリウム溶液 (3L) に溶解し、そして酢酸エチル (2L) を添加し、続いて濃HClによりpH1に酸性化した。有機物を回転蒸発器を通して濃縮乾燥し、4-(2-ヒドロキシ-2-メチ

10

20

30

40

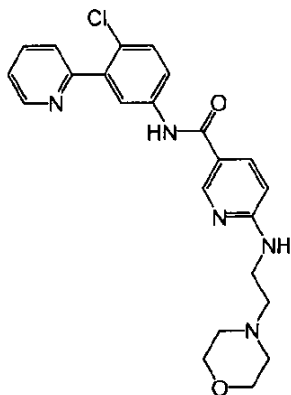
50

ルプロピルスルホニル) - 2 - メチル安息香酸 (52g、88%の収率、LCによる96.47面積%) を、白色固形物として得た。

【0232】

例2：6 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド：

【化82】



10

20

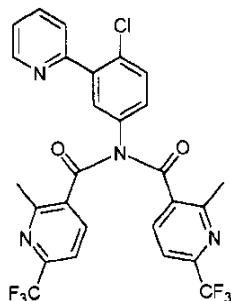
【0233】

方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 6 - クロロ - 3 - カルボキサミド (50mg) 及び 2 - モルホリノエチルアミンを用いて実施した。その粗反応物を、逆相HPLCにより精製し、6 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 438.3 (M)⁺。

【0234】

例3：N, N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - ビス[6 - (トリフルオロメチル) - 2 - メチルピリジン - 3] - カルボキサミド：

【化83】



40

【0235】

方法Bを、2 - ピリジル亜鉛臭化物 (4ml、2.0mmol、THF中、0.5M) 及び 3 - ブロモ - 4 - クロロ - ニトロベンゼン (236mg、1.0mmol) により実施した。シリカゲル上でのクロマトグラフィー処理 (10% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、2 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミドを淡黄色の固形物として得た。

【0236】

方法Cを、2 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェニル) ピリジン (122mg、0.52mmol) に

50

より実施し、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを淡黄色の固形物として得、これをさらなる精製を伴わないで使用した。

【0237】

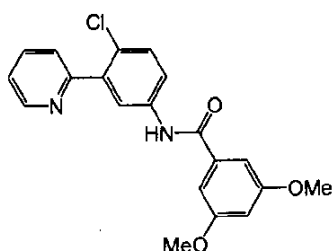
方法Dを、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (40mg、0.2mmol) を用いて実施した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (15~60% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-ビス[6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3]-カルボキサミドを、油状残渣として得た：TLC R_f = 0.42 (35% 酢酸エチル/ヘキサン); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M) $^+$ 。

10

【0238】

例4：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3,5-ジメトキシベンズアミド：

【化84】



20

【0239】

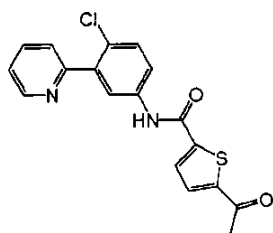
4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (40mg、0.2mmol) 及び 3,5-ジメトキシベンズイル塩化物 (43mg、0.216mmol) を、23°Cで2時間、方法Dに使用した。粗残渣を、結晶化 (CH_2Cl_2 /ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-3,5-ジメトキシベンズアミドを、オフホワイト色の固形物として得た：TLC R_f = 0.30 (15% 酢酸エチル/ヘキサン); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M) $^+$ 。

30

【0240】

例5：5-アセチル-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)チオフエン-2-カルボキサミド：

【化85】



40

【0241】

4-クロロ-3-ヨードアニリン (2.5g、9.88mmol) 及び 5-アセチルチオフエン-2-カルボン酸 (1.85g、10.8mmol) を、23°Cで2時間、方法Eに使用した。粗材料を、シリカゲルクロマトグラフィー (20~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、5-アセ

50

チル-N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) チオフェン-2-カルボキサミドを黄色の固形物として得た。

【0242】

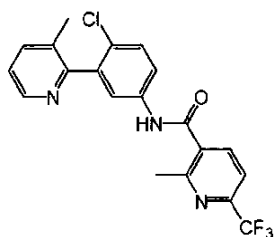
5-アセチル-N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド (202mg、0.5mmol) 及び 2-ピリジル亜鉛臭化物 (2.5ml、1.25mmol、THF中、0.5M) を、方法Bに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (10~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、5-アセチル-N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミドを黄色の固形物として得た：TLC R_f = 0.19 (50% 酢酸エチル/ヘキサン)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.96 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)；MS (Q1) 357.0 (M) $^+$ 。

10

【0243】

例6：N- (4-クロロ-3- (3-メチルピリジン-2-イル) フェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド：

【化86】



20

【0244】

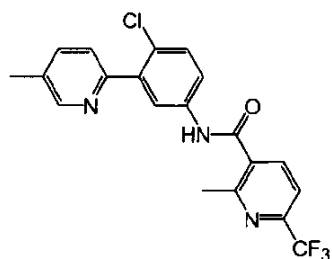
N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (142mg、0.32mmol) を、6-メチル-2-ピリジル亜鉛臭化物 (1.75ml、THF中、0.5M) と共に方法Bに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (5~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N- (4-クロロ-3- (3-メチルピリジン-2-イル) フェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た：TLC R_f = 0.23 (30% 酢酸エチル/ヘキサン)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.81 (bs, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)；MS (Q1) 406.1 (M) $^+$ 。

30

【0245】

例7：N- (4-クロロ-3- (5-メチルピリジン-2-イル) フェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド：

【化87】



40

【0246】

50

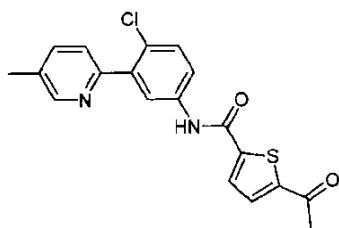
N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (150mg、0.34mモル) を、4-メチル-2-ピリジル亜鉛臭化物 (1.7ml、THF中、0.5M) と共に方法Bに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (5~75% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N- (4-クロロ-3- (5-メチルピリジン-2-イル) フェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た：TLC R_f = 0.23 (35% 酢酸エチル/ヘキサン)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.62 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)；MS (Q1) 406.3 (M) $^+$ 。

【0247】

10

例8：5-アセチル-N- (4-クロロ-3- (5-メチルピリジン-2-イル) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド：

【化88】



20

【0248】

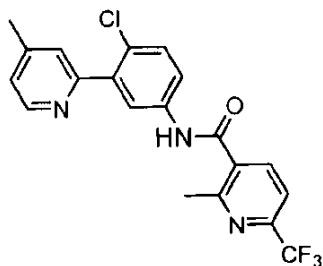
5-アセチル-N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) チオフェン-2-カルボキサミド (203mg、0.5mモル) を、4-メチル-2-ピリジル亜鉛臭化物 (2.5ml、1.25mモル、THF中、0.5M) と共に方法Bに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (30~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、5-アセチル-N- (4-クロロ-3- (5-メチルピリジン-2-イル) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミドを白色固形物として得た：TLC R_f = 0.25 (50% 酢酸エチル/ヘキサン)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.52 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)；MS (Q1) 371 (M) $^+$ 。

30

【0249】

例9：N- (4-クロロ-3- (4-メチルピリジン-2-イル) フェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド：

【化89】



40

【0250】

方法Bを、N- (4-クロロ-3-ヨードフェニル) -6- (トリフルオロメチル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (440mg、1.0mモル) 及び4-メチル-2-ピリジル亜鉛臭化物 (5ml、THF中、0.5M溶液) により実施した。粗残渣を、シリカゲルクロマ

50

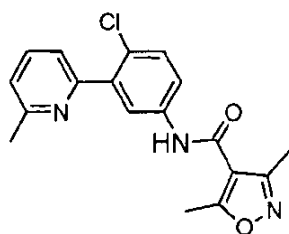
トグラフィー（5～100%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（4-メチルピリジン-2-イル）フェニル）-6-（トリフルオロメチル）-2-メチルピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た：TLC R_f = 0.43（35%酢酸エチル/ヘキサン）； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M) $^+$ 。

【0251】

例10：N-（4-クロロ-3-（6-メチルピリジン-2-イル）フェニル）-3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミド：

【化90】

10



20

【0252】

4-クロロ-3-ヨードアニリン（1.01g、4mモル）を、3, 5-ジメチル-4-イソキサゾールカルボン酸（0.565g、4mモル）、EDC（1.32g、6.8mモル）、TEA（0.5ml）、DMAP（50mg、0.4mモル）と共に23℃で一晩、方法Eに使用した。粗反応物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0～15%酢酸エチル/ CH_2Cl_2 ）により精製し、3, 5-ジメチル-N-（4-クロロ-3-ヨードフェニル）イソキサゾール-4-カルボキサミドを、白色固形物として得た。

【0253】

方法Bを、3, 5-ジメチル-N-（4-クロロ-3-ヨードフェニル）イソキサゾール-4-カルボキサミド（190mg、0.5mモル）及び3-メチル-2-ピリジル亜鉛臭化物（2.5ml、THF中、0.5M溶液）により実施した。粗反応物を、シリカゲルクロマトグラフィー（5～100%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（6-メチルピリジン-2-イル）フェニル）-3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミドを白色固形物として得た：TLC R_f = 0.43（50%酢酸エチル/ヘキサン）； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 (M) $^+$ 。

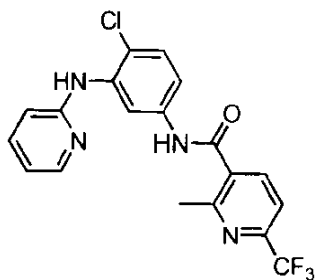
【0254】

例11：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イルアミノ）フェニル）-6-（トリフルオロメチル）-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド：

30

40

【化 9 1】



10

【0 2 5 5】

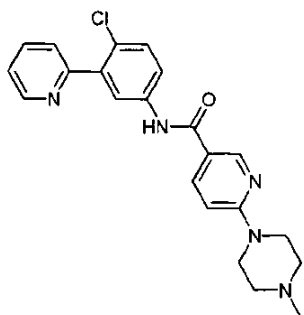
トルエン (2.1ml) 中、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (220mg、0.5mmol)、2-アミノピリジン (40mg、0.42mmol)、カリウム t-ブトキシド (66mg、0.59mmol)、Pd₂(dba)₃ (20mg、0.021mmol)、dppf (24mg、0.042mmol) を、100℃ に 1.5 時間、加熱した。その溶液を 23℃ に冷却し、エーテルにより希釈し、セライトを通して濾過し、酢酸エチルにより洗浄し、そして濃縮した。逆相 HPLC により精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミドを、白色固形物として得た：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 407.0 (M)⁺。

20

【0 2 5 6】

例 12：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミド：

【化 9 2】



30

【0 2 5 7】

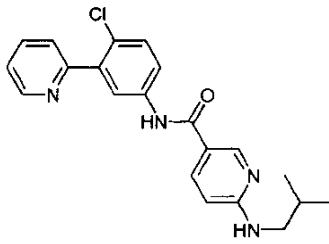
方法 F を、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び N-メチルピペラジン (0.5ml) を用いて実施した。粗反応物を、逆相 HPLC により精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 408.4 (M)⁺。

【0 2 5 8】

例 13：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(イソブチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド：

40

【化 9 3】



10

【0 2 5 9】

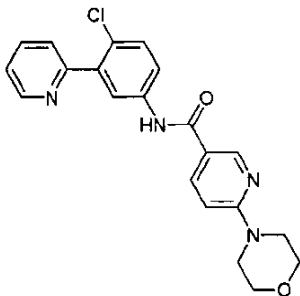
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び 2-メチルプロピルアミン (0.5ml) を用いて実施した。粗反応物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(イソブチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 381.1 (M)⁺。

【0 2 6 0】

例14：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-モルホリノピリジン-3-カルボキサミド：

20

【化 9 4】



30

【0 2 6 1】

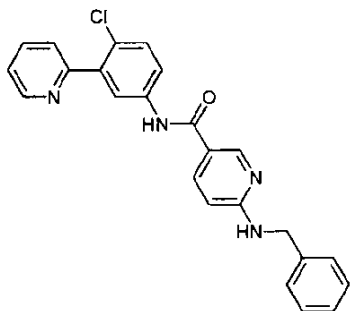
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及びモルホリン (0.5ml) を用いて実施した。粗反応物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-モルホリノピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 401.3 (M)⁺。

40

【0 2 6 2】

例15：6-(ベンジルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド：

【化 9 5】



10

【0 2 6 3】

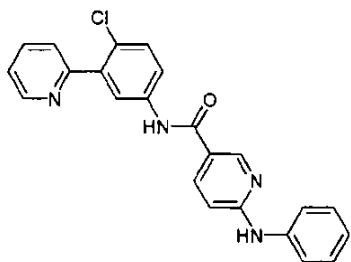
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及びベンジルアミン (0.5ml) を用いて実施した。粗反応物を、逆相HPLCにより精製し、6-(ベンジルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 415.1(M)⁺。

20

【0 2 6 4】

例16：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(フェニルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド：

【化 9 6】



30

【0 2 6 5】

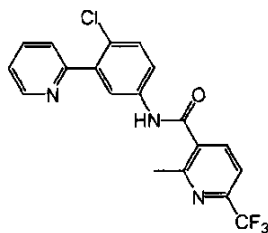
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及びアニリン (0.5ml) を用いて実施した。粗反応物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(フェニルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 401.0 (M)⁺。

40

【0 2 6 6】

例17：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド：

【化 9 7】



10

【0 2 6 7】

方法Cを、1-クロロ-2-ヨード-4-ニトロベンゼン (283mg、1mモル) により実施し、4-クロロ-3-ヨードアニリンを生成し、これをさらに精製しないで使用した。

【0 2 6 8】

方法Dを、4-クロロ-3-ヨードアニリン (225mg、0.889mモル) 及び6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボニル塩化物 (237mg、0.93mモル、1.05当量) により、0℃で30分間、実施した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (2~50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキシサミドを白色固形物として得た。

20

【0 2 6 9】

方法Bを、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキシサミド (88mg、0.2mモル) 及び2-ピリジン垂鉛臭化物 (1ml、0.5mモル、THF中、0.5M) を用いて実施した。シリカゲルクロマトグラフィー (10~80% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキシサミドを黄色の固形物として得た：TLC R_f = 0.28 (35% 酢酸エチル/ヘキサン)； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)；MS (Q1) 392 (M^+)。

30

【0 2 7 0】

他の合成方法は次の通りである：75g (435mモル) の2-クロロ-5-ニトロアニリンを、機械攪拌機を備えた3Lの3首フラスコにおける水 (600ml) 及び濃硫酸 (60ml) の溶液に添加した。その溶液を0℃に冷却し、そして水 (130ml) 中、垂硝酸ナトリウム (34.2g、496mモル) の溶液をゆっくり添加した。その混合物を30分間、攪拌し、そして次に水 (520ml) 中、ヨウ化カリウム (130g、783mモル) の溶液を、15℃以下に温度を維持しながら、30分間にわたって滴下した。その溶液を2時間、攪拌し、次にEtOAc (3×500ml) により抽出した。組合された有機抽出物を、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2×500ml) により洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして濃縮した。粗ヨウ化物を、湿iPrOH (500ml) に溶解し、そしてヘキサン (200ml) を添加した。反応を攪拌下で冷却し、そして生成物を、0℃で2時間、攪拌した後、吸引濾過により集め、90g (318mモル、73%) の2-クロロ-5-ニトロ-ヨードベンゼンを淡褐色の結晶性固形物として得た。

40

【0 2 7 1】

2-クロロ-5-ニトロ-ヨードベンゼン (5g、17.6mモル) を、オーブンにおいて乾燥されたフラスコにおいて、5mlのDMAに溶解し、そして2-ピリジル垂鉛臭化物の0.5M溶液 (53ml、26.5mモル、THF中、0.5M) を添加した。溶液を N_2 により0.5時間、脱気し、 PPh_3 (0.185g、0.7mモル) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.825g、0.7mモル) を添加し、数mlのTHFによりすすぎ、そして溶液をさらに10分間、脱気し、その後、 N_2 下で60℃に加熱した。反応はTLCによれば約8時間で完結し、RTに冷却し、そしてEtOAc/2.5NのNaOHの1：1混合物 (500ml) 中に注いだ。この溶液を10分間、攪拌し、セライトを含むガラスフィルターに通し、

50

固形物を除去し、そして次に、抽出した。有機物をブラインにより洗浄し、そして褐色の固形物に濃縮した。

【0272】

組合された水性層を、Et₂O (1×200ml) により逆抽出した。これを用いて、粗生成物を懸濁し、1NのHCl (1×200ml、3×100ml) により抽出した。組合された水性抽出物を0℃に冷却し、EtOAc(250ml)により希釈し、そして10NのNaOH (100ml) により塩基性にした。この溶液を分離し、水性層をEtOAcにより抽出し、そして組合された有機物を硫酸ナトリウム及び木炭上で、攪拌下で乾燥した。この溶液をセライトを通して濾過し、そして濃縮し、純粋な4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)ニトロベンゼン (2.47g、10.5mmol、60%の収率) を得、これを、さらに精製しないで次の反応に使用した。

10

【0273】

4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)ニトロベンゼン (1.47g、6.26mmol) を、エタノール (35ml) に懸濁し、そしてSnCl₂ (3.87g、20.4mmol) 及び濃HCl (5ml) を添加し、そしてさらに5mlのエタノールによりすすいだ。その溶液を40℃の油浴に配置し、そして60℃に加熱した。その溶液を60℃で1.5時間、攪拌し、室温に冷却し、そして1NのHCl (100ml) により希釈した。その溶液を、Et₂O/1NのHCl溶液 (100ml:150ml) 中に注ぎ、そして抽出した。水性層をEtOAc (250ml) により希釈し、0℃に冷却し、そして10NのNaOH (50ml) により塩基性にした。この溶液を抽出し (EtOAc、2x)、そして組合された有機物をブラインにより洗浄し、そして硫酸ナトリウム及び木炭上で乾燥した。セライトを通しての吸引濾過により、透明無色の溶液を得、これを濃縮し、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (1.21g、5.93mmol、94%の収率) を、クリーム色の結晶性固形物として得、これを、さらに精製しないで次の反応に使用した。

20

【0274】

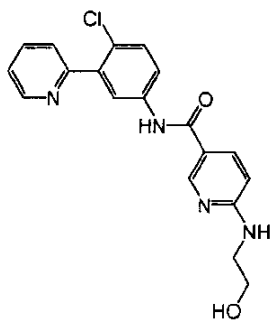
3mlのTHF中、6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボニル塩化物を、THF (15ml) 中、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (1.21g、5.93mmol) の溶液に0℃で滴下した。この溶液を、10分間、攪拌し、EtOAc中に注ぎ、そして飽和水性NaHCO₃(2x)及びブラインにより洗浄した。有機物を乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして濃縮した。粗生成物を、iPrOAc/Et₂O(10ml, 1:1)に懸濁し、0℃で0.5時間、攪拌し、そして吸引濾過により集め、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド (2.04g、5.21mmol、88%の収率) を白色固形物として得た：TLC R_f= 0.28 (35% EtOAc/Hex); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M)⁺。

30

【0275】

例18：6-(2-ヒドロキシエチルアミン)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド：

【化98】



40

【0276】

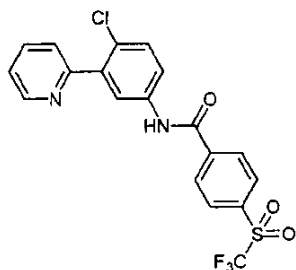
50

方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -6-クロロ-3-カルボキシサミド (50mg) 及びエタノールアミンを用いて実施した。粗反応を、逆相HPLCにより精製し、6- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) ピリジン-3-カルボキシサミドを白色固形物として得た。MS (Q1) 369.0 (M)⁺。

【0277】

例19：N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニル) ベンズアミド：

【化99】



10

【0278】

4- (トリフルオロメチルチオ) 安息香酸 (200mg、0.9mlモル) を、水 (2ml) 及び酢酸 (4ml) に溶解し、そして過マンガン酸カリウム (711mg、4.5mモル) により室温で処理した。反応を16時間、攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、そして水により洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮し、4- (トリフルオロメチルスルホン) 安息香酸を得た。

【0279】

一般方法Gを、4- (トリフルオロメチルスルホン) 安息香酸及び4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) アニリンを用いて実施した。粗反応混合物を、逆相HPLCにより精製し、N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (トリフルオロメチルスルホニル) ベンズアミドを得た。MS (Q1) 440.95 (M)⁻。

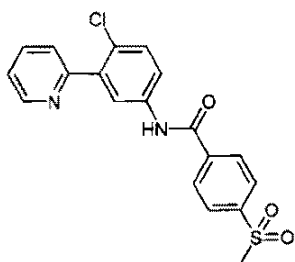
30

【0280】

例20：

(a) N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (エチルスルホニル) ベンズアミド：

【化100】



40

【0281】

一般方法Gを、4- (エチルチオ) 安息香酸及び4-クロロ-3- (ピリジン-2-イ

50

ル) アニリンを用いて実施し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルチオ)ベンズアミドを得た。

【0282】

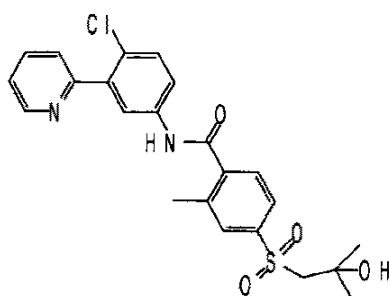
0℃に冷却されたメタノール(3ml)中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルチオ)ベンズアミド(40mg、0.11mmol)の溶液を、オキソン(133mg、0.22mmol)により処理し、そして氷浴を除去した。1時間の攪拌の後、反応混合物を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を水により洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。粗反応混合物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS (Q1) 401.0 (M)⁺。

10

【0283】

(b) N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)-2-メチルベンズアミド：

【化101】



20

【0284】

2-クロロ-5-ニトロヨードベンゼン：使用される反応器を窒素によりバージし、そして合成を通して窒素下に維持した。反応器をUSP精製された水(400.0L)により充填し、攪拌し、そして2-クロロ-5-ニトロアニリン(50.0kg)により充填し、そして次に、内容物を0~5℃に冷却した。攪拌反応器を、10℃以下で温度を維持しながら、濃硫酸(40.0L)により充填し(添加時間、約3~4時間)、そして内容物を0~5℃で少なくとも15分間、攪拌した。別の容器において、亜硝酸ナトリウム(25.0kg)及びUSP精製された水(100.0L)の溶液を調製した。亜硝酸ナトリウム溶液を、5℃以下で維持しながら、攪拌反応器にゆっくり充填し(発熱性及びガス発生を引き起こす、添加時間=約2時間)、そして次に、内容物を5℃以下で少なくとも1時間、攪拌した。別の容器においては、ヨウ化カリウム(60.0kg)及びUSP精製された水(240.0L)の溶液を調製し、そして5℃以下で温度を維持しながら、攪拌された反応器にゆっくり充填した(発熱性及びガス発生及び発泡を引き起こす、添加時間=約7時間)。

30

40

【0285】

冷却を徐々に切り、反応を室温(約20℃)にし、そして次に、内容物を15~25℃で少なくとも18時間、攪拌し、そして次に、HPLC分析により反応塊状物をサンプリングし(サンプルをアセトニトリルに溶解した)、5%以下の2-クロロ-5-ニトロアニリンが残存する場合、次の段階に続け、しかしながら、出発材料のレベルが5%以上である場合、反応が完結するまで、1時間ごとにサンプリングした。別の容器において、チオ硫酸ナトリウム(30.0kg)及びUSP精製された水(600.0L)の溶液を調製し、そして20~30℃で温度を維持しながら、攪拌された反応器に約1/2のチオ硫酸ナトリウム溶液を、ゆっくり充填し、そして次に、20~30℃で反応器の内容物を、少なくとも20分間、攪拌した。

【0286】

50

シクロヘキサン (300.0L) を反応器に充填し、そして内容物を55~60℃に加熱し、そして55~60℃で少なくとも20分間、攪拌した。攪拌を停止し、少なくとも10分間、層の沈殿を可能し、そして次に、分離し (有機層を取って置く)、そして水性層を反応器に戻した。シクロヘキサン (200.0L) を反応器に充填し、そして55~60℃で少なくとも20分間、攪拌し、そして次に、攪拌を停止し、少なくとも10分間、層の沈殿を可能にし、そして次に、層を分離し (収率を調べるために水性層を維持する)、そして前段階からの有機層を反応器中に戻し、組合した。チオ硫酸ナトリウム溶液の残る約1/2を、55~60℃で温度を維持しながら、攪拌された反応器に充填し、そして55~60℃で、少なくとも20分間、攪拌した。

【0287】

10

攪拌を停止し、少なくとも10分間、層の沈殿を可能にし、そして水性層を反応器から排出した。次に、USP精製された水 (300.0L) を、反応器に充填し、そして55~60℃で少なくとも20分間、攪拌し、そして次に、攪拌を停止し、少なくとも10分間、層の沈殿を可能にし、そして水性層を廃棄物として排出した。反応器の内容物を約45℃で加熱し、そして真空蒸留により溶媒の約65%を除去した。反応器の内容物を0~5℃に冷却し、そして少なくとも5時間、攪拌し、そして次に、固形物を濾過し、そして生成物を冷シクロヘキサン (100.0L) により洗浄した。生成物を集め、そしてLODが1.0%以下になるまで、45±5℃で、熱気乾燥機において乾燥した。前記工程により、50.0kg (61%の収率) の2-クロロ-5-ニトロヨードベンゼンを黄色の固形物として得た。

【0288】

20

粗2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼン：反応器を窒素によりパージし、そして合成を通して窒素下で維持した。トルエン (375.0L) を反応器に充填し、そして攪拌を開始し、そして塩化亜鉛 (19.56kg) を反応器に充填した。常圧蒸留を用いて、反応器の内容物を元の体積の約50%まで取り、そして次に、30℃以下に冷却した。THF (100.0L) を、反応器にゆっくり充填した (添加は発熱性であった)。

【0289】

反応器2におけるグリニャール試薬の調製：反応器を窒素によりパージし、そして合成を通して窒素下で維持した。攪拌を開始し、そしてTHF (50.0L) を反応器に充填した。イソプロピル塩化マグネシウム (89.0kg、滴定の後、調節された) を、ドラム回転し、混合し、そして次に、30℃以下で温度を維持しながら、ゆっくり添加した (発熱性、添加時間は30~40分であった)。2-ブロモピリジン (22.3kg) を、30℃以下で温度を維持しながら、反応器にゆっくり充填した (発熱性、添加時間は50~60分であった)。次に、反応器の内容物を50±5℃に加熱し、そして少なくとも1時間、維持した。グリニャール溶液 (反応器2からの) を、55℃以下で温度を維持しながら、反応器 (前段階からの) にゆっくり充填した (発熱性添加が発泡を引き起こした、添加時間は約20分であった)。次に、反応器を、50±5℃で少なくとも1時間、攪拌し、その間、温度は維持された。

30

【0290】

ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (2.0kg) を、反応器に充填し、そして約15分間、攪拌した。トリフェニルホスフィン (2.75kg) を反応器に充填し、そして約15分間、攪拌した。2-クロロ-5-ニトロヨードベンゼン (25.0kg) を、攪拌された反応器にゆっくり充填した (15分の添加時間)。反応器の内容物を60±5℃に加熱し、そして60±5℃で少なくとも14時間、攪拌し、次にHPLC分析のために反応塊状物をサンプリングした。出発材料の量が4%以上である場合、加熱を続け、そして出発材料のレベルが4%以下になるまで、1時間ごとに再びサンプリングした。反応混合物を約55℃に冷却し、そして次に、反応器の内容物を、真空下で加熱還流し、そして75~90Lの溶媒を除去した。トルエン (120.0L) を、攪拌下で反応器に充填した。別のタンクにおいて、塩化アンモニウム (25.0kg) を、USP精製された水 (250.0L) に溶解し、そしてその溶液を反応器中にゆっくり充填し、そして少なくとも30分間、攪拌した。

40

【0291】

混合物をNutscheフィルター (セライト (6.25kg) 及びUSP精製された水 (12.5L) によ

50

り調製された)を通して濾過し、そしてフィルターケーキを、トルエン(75.0L)により洗浄し、そして濾液を添加し、そしてきれいな反応器中に洗浄した。層を少なくとも10分間、沈殿し、そして次に分離し(有機層が生成物を含んで)、そして水性層を反応器に戻した。トルエン(75.0L)を反応器に充填し、そして少なくとも15分間、攪拌し、そして次に、層を少なくとも10分間、沈殿し、その後、分離した(有機層が生成物を含んだ)。前記段階からの有機層を、きれいな反応器に充填した。USP精製された水(125.0L)を反応器に充填し、そして少なくとも15分間、攪拌し、そして次に層を、少なくとも10分間、沈殿し、その後、水性層を排出し、そして収率を調べるために維持した。

【0292】

別々のタンクにおいて、3Nの塩酸溶液を、濃塩酸(127.5 L)及びUSP精製された水(27 10
2.5L)を混合することにより調製した。3Nの塩酸の約1/3(133.3L)を反応器に充填し、そして少なくとも30分間、攪拌した。層を少なくとも15分間、沈殿し、そして次に、水性層を排出し、そして別の容器に移した(生成物は水性層に存在した)。3Nの塩酸約1/3(133.3L)を反応器に充填し、そして少なくとも30分間、攪拌した。層を少なくとも15分間、沈殿し、そして次に、水性層を排出し、そして別の容器に移した(生成物は水性層に存在した)。3Nの塩酸の約1/3(133.3L)を反応器に充填し、そして少なくとも30分間、攪拌した。層を少なくとも15分間、沈殿し、そして次に、水性層を排出し、そして別の容器に移した(生成物は水性層に存在した)。

【0293】

前記段階からの水性層を、きれいな反応器に移し、これに、活性炭(1.0kg)を充填し 20
、そして次に、50±℃に加熱し、そして少なくとも30分間、攪拌した。混合物をNutscheフィルター(セライト(5.0kg)及びUSP精製された水(12.5L)により調製された)を通して濾過し、そしてフィルターケーキを、3Nの塩酸(40.0L)により洗浄し、そして濾液を添加し、そしてきれいな反応器中に洗浄した。組合された水溶液を、1ミクロンのフィルターを通して、きれいな反応器中に仕上げ濾過し、そして10℃以下に冷却した。水酸化アンモニウム(115.0L)を、反応器にゆっくり充填し、pHを8.5~9.0に調節した(添加時間は4.25時間であった)。反応温度を25~30℃に調節し、そして混合物を30分間、攪拌した。次に反応混合物を遠心分離し、そして生成物をUSP精製された水(300.0L)により洗浄し、そして50~60℃で熱風乾燥機において乾燥した。前記工程により、15.0kg(72%) 30
の粗2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼンを得た。

【0294】

2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼンの精製：反応器を窒素によりパージし、そして合成を通して窒素下で維持した。ジクロロメタン(400.0L)を反応器に充填し、そして攪拌を開始した。粗2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼン(40.0kg)を反応器に充填し、そして20~30℃で少なくとも30分間、攪拌し、そしてすべての固形物が溶解されたかどうかを知るために調べた。シリカゲル(20.0kg)を反応器に充填し、そして少なくとも2時間、攪拌した。

【0295】

混合物をNutscheフィルター(セライト(14.8kg)及びジクロロメタン(14.8L)により調製された)を通して濾過し、そしてフィルターケーキをジクロロメタン(80.0L)により 40
洗浄し、そして濾液を添加し、そしてきれいな反応器中に洗浄した。反応器の内容物を真空下で加熱還流し、そして溶媒の80~90%を除去し、そして20~30℃に冷却し、そして次にn-ヘキサン(240.0l)を反応器に充填し、これを少なくとも2時間、20~30℃で攪拌した。反応混合物を濾過し、そしてn-ヘキサン(80.0L)により洗浄し、そして生成物を熱風乾燥機において50~55℃で乾燥した。前記工程により、34.5kg(86%の収率)の2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼンをベージュ色の固形物として得た。

【0296】

4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン：2-(2-ピリジル)-4-ニトロクロロベンゼンを、窒素下で、適切にサイズ分けされた反応器に充填した。炭素上白金(5%、約50%湿量)(0.10wt)を、攪拌下で添加し、続いてテトラヒドロフラン(9.68w 50

t) を添加した。反応器を窒素により40psiに加圧し、次に圧力を開放した。この工程を、さらに2度、反復した。次に、反応器を、20～26℃に内部温度を維持しながら、水素により50psiに加圧した。水素摂取が収まった後（1～2時間）、圧力を50psiで維持し、そして反応器を50℃に2～3時間、加熱した。反応をHPLCにより調べ、そして完結の後、30℃に冷却した。次に、反応器を窒素により40psiに加圧し、次に圧力を開放した。この工程をさらに2度、反復した。別のタンクに、セライト（0.1wt）及びテトラヒドロフラン（0.9wt）を添加した。

【0297】

このスラリーを反応器に移し、そして最少30分間、攪拌した。反応混合物をフィルター及び0.2ミクロンのフィルターを通して濾過し、ケーキをテトラヒドロフラン（2.2wt）により洗浄し、そしてすべての有機物を組合した。チオールシリカゲル（0.05wt）を反応器に充填し、そして少なくとも30分間、攪拌した。次に、この混合物をフィルタープレスを通して、隣接する、窒素パージされた反応器に濾過した。フィルターケーキを、テトラヒドロフラン（2.2wt）により洗浄し、そして洗浄物を反応器に戻した。攪拌下で、ヘプタン（6.8wt）を反応器に添加し、そして内容物を真空下で加熱還流した。溶媒の約2/3を真空蒸留により除去した。反応器を20～26℃に冷却し、そして2～3時間、攪拌した。反応器の内容物を遠心分離し、そしてヘプタン（1.0wt）により洗浄し、そして一定量の4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンが得られるまで（典型的な収量、約80%）、真空オープンにおいて20～25℃で乾燥した。

【0298】

N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチルベンズアミド：

テトラヒドロフラン（10.24wt）を適切にサイズ分けされた反応器に窒素下で充填した。攪拌下で、4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチル安息香酸（1.265wt）及び2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン（0.815wt）を添加し、そして溶解されるまで、攪拌した。4-メチルモルホリン（0.564wt）を、30℃以下で内部温度を維持しながら、反応器にゆっくり充填した。その混合物を室温で少なくとも30分間、攪拌し、次にTLCによりサンプリングした。すべての4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチル安息香酸が消費されると、4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン（1.0wt）を添加した。反応器を50℃に加熱し、そして少なくとも6時間、攪拌し、この時点で、反応をHPLCによりサンプリングした。

【0299】

反応がHPLCにより完結したことがわかると、炭酸水素ナトリウム溶液（炭酸水素ナトリウム（0.506wt）及びUSP精製された水（24.8wt）を、すべての固形物が溶解されるまで、攪拌した）を、反応に添加した。反応混合物を加熱還流し（約70℃）、そして溶媒（5.7wt）を反応器から蒸留した。反応器を30℃以下に冷却し、そして少なくとも20時間、攪拌した。反応器の内容物を遠心分離し、USP精製された水（3.47wt）により洗浄し、そして一定重量の粗N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチルベンズアミドが得られるまで、真空オープンにおいて45℃で乾燥した（典型的な収率、90%）。

【0300】

メチルイソブチルケトン（20.0wt）を、適切にサイズ分けされた反応器に窒素下で充填した。攪拌下で、粗N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチルベンズアミド（1.0wt）を添加し、そして反応器を60℃に加熱し、そして少なくとも1時間、攪拌した。その溶液を、フィルタープレスを通して、隣接する、窒素パージされた反応器中に濾過し、そしてケーキをメチルイソブチルケトン（2.56wt）により洗浄した。次に、濾過された溶液を加熱還流し（約115℃）、そして蒸留し、溶媒の約2/3（約14.5wt）を除去した。反応器を100℃に冷却し、そして少なくとも15分間、攪拌した。

【0301】

次に、反応器を80℃に冷却し、そして攪拌機の先端速度を2.0m/秒に設定した。種子スラリーを、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチルベンズアミドフォームA（0.001wt）及びメチルイソブチルケトン（0.008wt）を混合することにより、調製した。この種子スラリーを、80℃で反応器に添加し、そして少なくとも2.5時間、攪拌した。浴温度を70℃に設定し、そして内容物を、その内部温度が70℃に達するまで、攪拌した。浴温度を50℃に設定し、そして内容物を、その内部温度が50℃に達するまで、攪拌した。浴温度を25℃に設定し、そして内容物を、その内部温度が15～30℃に達するまで、攪拌した。この温度が得られたあと、混合物を少なくとも12時間、攪拌した。

10

【0302】

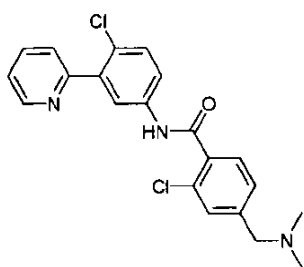
別々のタンクにおいて、メチルイソブチルケトン（3.0wt）及びヘプタン（2.6wt）を充填することにより調製した。反応器の内容物を遠心分離し、メチルイソブチルケトン/ヘプタン混合物（すべて）により洗浄し、そして一定重量の精製されたN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル）-2-メチルベンズアミドが得られるまで、真空オープンにおいて60℃で乾燥した。固形物を、18メッシュスクリーンを用いてのFitzmill粉碎機、すなわち低速度で前進するハンマーを用いて、微粉碎した（典型的な収率、約80%）。

【0303】

例21：2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（（ジメチルアミノ）メチル）ベンズアミド：

20

【化102】



30

【0304】

一般方法Gを用いて、4-（BOC-アミノメチル）-2-クロロ安息香酸及び4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンをカップリングし、2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）-フェニル）-4-（BOC-アミノメチル）-ベンズアミドを得た。粗反応混合物を、濃縮乾燥の前、TFA及び微量の水により1時間、処理し、2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）-フェニル）-4-（アミノメチル）-ベンズアミドを得た。

40

【0305】

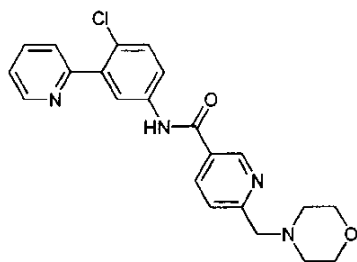
2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）-フェニル）-4-（アミノメチル）-ベンズアミド（80mg、0.20mmol）を、DMF（5ml）に溶解し、AcOH（10μl）、パラホルムアルデヒド（43mg、0.47mmol）及びナトリウムトリアセトキシ硼水素化物（125mg、0.59mmol）により処理した。16時間の攪拌の後、溶媒を蒸発し、そして残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を、1Nの水酸化ナトリウムにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（（ジメチルアミノ）メチル）ベンズアミドを得た。MS（Q1）400.0（M）⁺。

【0306】

50

例22：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-カルボキサミド：

【化103】



10

【0307】

6-メチルニコチン酸（100mg、0.14mモル）を、10%AcOH/ベンゼン（1ml）に溶解し、そしてNBS（117mg、0.18mモル）及び過酸化ベンゾイル（18mg、0.07mモル）により処理した。その反応混合物を、密封されたマイクロ波反応器において120℃で1分間、加熱した。反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、飽和水性NaHCO₃により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、6-（プロモメチル）ピリジン-3-カルボン酸を得た。

20

【0308】

6-（プロモメチル）ピリジン-3-カルボン酸を、一般方法Eに記載のようにして、4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンにカップリングし、6-（プロモメチル）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ピリジン-3-カルボキサミドを得た。

【0309】

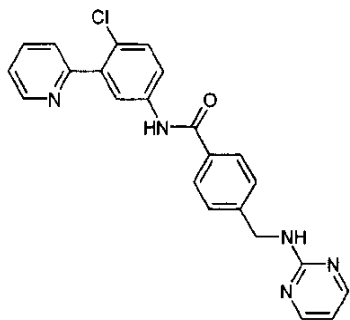
6-（プロモメチル）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ピリジン-3-カルボキサミドを、モルホリン（33μl）により1時間、処理されたDMSO（1ml）に溶解した。反応物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（モルホリノメチル）ピリジン-3-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 409.3 (M)⁺。

30

【0310】

例23：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）-4-（（ピリミジン-2-イルアミノ）メチル）ベンズアミド：

【化104】



40

4-（プロモメチル）安息香酸を、一般方法Eに記載のようにして、4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンにカップリングし、4-（プロモメチル）-N-（4-

50

クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを生成した。

【0311】

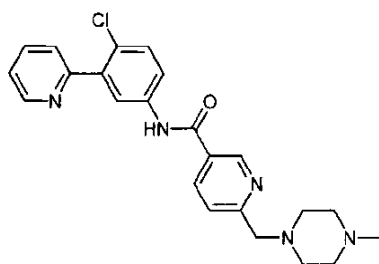
4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(85mg)をDMSO(0.5ml)に溶解し、そして密封されたマイクロ波反応器において150℃で5分間、2-アミノピリジン(59mg)により処理した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 416.3 (M)⁺。

【0312】

例24：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-カルボキサミド：

10

【化105】



20

【0313】

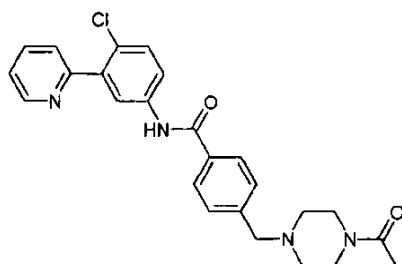
6-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミドを、1mlのDMSOに溶解し、そしてN-メチルピペラジンと共に1時間、攪拌した。その反応物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-カルボキサミドを、純粋な生成物として得た。MS (Q1) 422.3 (M)⁺。

30

【0314】

例25：4-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化106】



40

【0315】

6-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(85mg)を、1mlのDMSOに溶解し、そしてN-アセチルピペラジンと共に1時間、攪拌した。その反応物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、4-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(

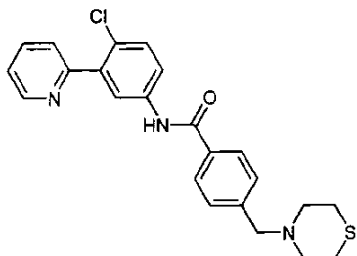
50

ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)449.1 (M)⁺。

【0316】

例26：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チオモルホリノメチル)ベンズアミド：

【化107】



10

【0317】

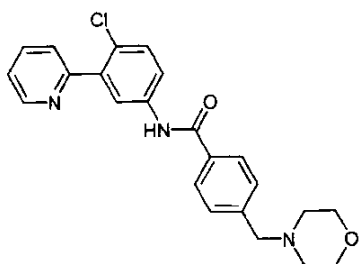
4-(プロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (85mg) を、1mlのDMSOに溶解し、そしてチオモルホリンと共に1時間、攪拌した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チオモルホリノメチル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)424.0 (M)⁺。

20

【0318】

例27：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド：

【化108】



30

【0319】

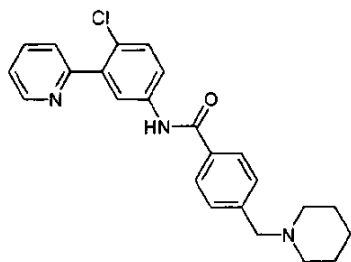
4-(プロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (85mg) を、1mlのDMSOに溶解し、そしてモルホリンと共に1時間、攪拌した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリノメチル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)408.4 (M)⁺。

40

【0320】

例28：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド：

【化 1 0 9】



10

【0 3 2 1】

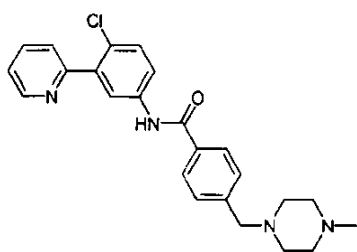
4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(85mg)を、1mlのDMSOに溶解し、そしてピペリジンと共に1時間、攪拌した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)406.4 (M)⁺。

【0 3 2 2】

例29：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド：

20

【化 1 1 0】



30

【0 3 2 3】

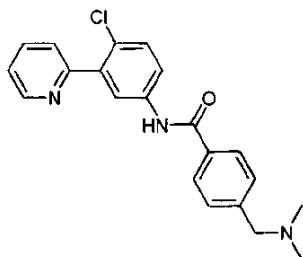
4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(85mg)を、1mlのDMSOに溶解し、そしてメチルピペラジンと共に1時間、攪拌した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)421.3 (M)⁺。

【0 3 2 4】

例30：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミド：

40

【化 1 1 1】



10

【0 3 2 5】

方法Gを用いて、BOC-4-(アミノメチル)安息香酸(48mg)と、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(35mg)とをカップリングした。その粗反応混合物を、微量の水を含むTFA(1ml)により1時間、処理した。その反応混合物を濃縮し、4-(アミノメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。

【0 3 2 6】

4-(アミノメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド(80mg)をDMF(5ml)に溶解し、そしてAcOH(10L)、パラホルムアルデヒド(48mg)及びナトリウムトリアセトキシ硼水素化物(125mg)により16時間、処理した。その反応混合物を濃縮し、そして粗残渣を酢酸エチルに溶解し、そして1Nの水酸化ナトリウムにより洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1) 365.0 (M)⁺。

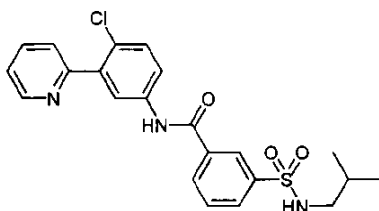
20

【0 3 2 7】

例31：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-[(2-メチルプロピル)アミノスルホニル]ベンズアミド：

【化 1 1 2】

30



40

【0 3 2 8】

方法Hを実施し、3-(クロロスルホニル)安息香酸とsec-ブチルアミンとをカップリングし、3-(sec-ブチルスルファモイル)安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

方法Gを用いて、3-(sec-ブチルスルファモイル)安息香酸と4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(28mg)とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-[(2-メチルプロピル)アミノスルホニル]ベンズアミドを得た。MS(Q1) 444.0 (M)⁺。

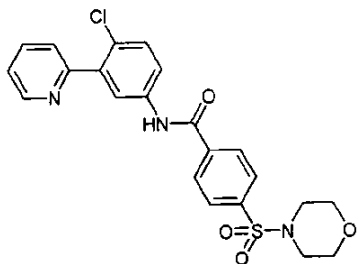
【0 3 2 9】

例32：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-モルホ

50

リニルスルホニル)－ベンズアミド：

【化 1 1 3】



10

【0 3 3 0】

方法Hを実施し、4－（クロロスルホニル）安息香酸とモルホリンとをカップリングし、4－（モルホリノスルファモイル）安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

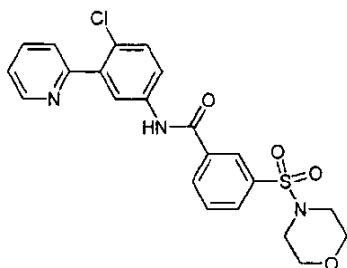
方法Gを用いて、4－（モルホリノスルファモイル）安息香酸と4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）アニリン（34mg）とをカップリングし、N－（4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）フェニル）－4－（4－モルホリニルスルホニル）－ベンズアミドを得た。MS (Q1) 458.1 (M)⁺。

20

【0 3 3 1】

例33：N－（4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）フェニル）－3－（4－モルホリニルスルホニル）－ベンズアミド：

【化 1 1 4】



30

方法Hを実施し、3－（クロロスルホニル）安息香酸とモルホリンとをカップリングし、3－（モルホリノスルファモイル）安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

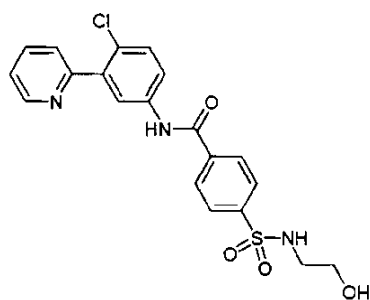
方法Gを用いて、3－（モルホリノスルファモイル）安息香酸と4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）アニリン（25mg）とをカップリングし、N－（4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）フェニル）－3－（4－モルホリニルスルホニル）－ベンズアミドを得た。MS (Q1) 458.1 (M)⁺。

40

【0 3 3 2】

例34：N－（4－クロロ－3－（ピリジン－2－イル）フェニル）－4－[（2－ヒドロキシエチル）アミノ]スルホニル]－ベンズアミド：

【化 1 1 5】



10

【0 3 3 3】

方法Hを実施し、4-（クロロスルホニル）安息香酸とエタノールアミンとをカップリングし、4-（2-ヒドロキシエチルスルファモイル）安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

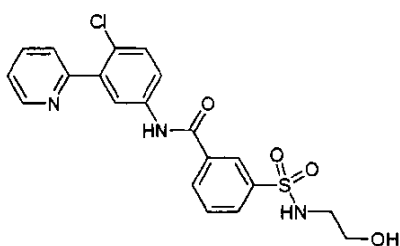
方法Gを用いて、4-（2-ヒドロキシエチルスルファモイル）安息香酸と4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン（42mg）とをカップリングし、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕スルホニル-ベンズアミドを得た。MS (Q1) 431.9(M)⁺。

20

【0 3 3 4】

例35：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕スルホニル-ベンズアミド：

【化 1 1 6】



30

【0 3 3 5】

方法Hを実施し、3-（クロロスルホニル）安息香酸とエタノールアミンとをカップリングし、3-（2-ヒドロキシエチルスルファモイル）安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

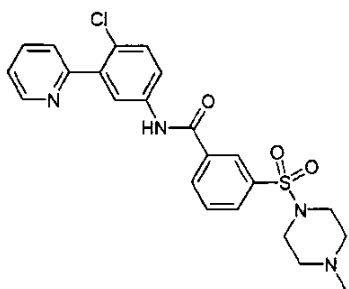
方法Gを用いて、3-（2-ヒドロキシエチルスルファモイル）安息香酸と4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン（42mg）とをカップリングし、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-〔（2-ヒドロキシエチル）アミノ〕スルホニル-ベンズアミドを得た。MS (Q1) 432.0(M)⁺。

40

【0 3 3 6】

例36：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-（4-モルホリルスルホニル）-ベンズアミド：

【化 1 1 7】



10

【0 3 3 7】

方法Hを実施し、3-(クロロスルホニル)安息香酸とピペリジンとをカップリングし、3-(N-メチルピペラジノスルファモイル)安息香酸を生成し、これを逆相HPLCにより精製した。

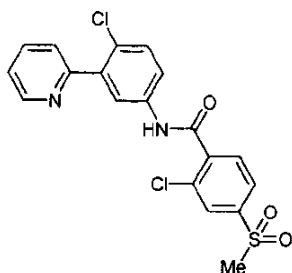
方法Gを用いて、3-(N-メチルピペラジノスルファモイル)安息香酸と4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (50mg) とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(4-モルホリニルスルホニル)-ベンズアミドを得た。MS (Q1) 471.0(M)⁺。

20

【0 3 3 8】

例37：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 1 1 8】



30

【0 3 3 9】

方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (50mg) と2-クロロ-4-メチルスルホニル安息香酸とをカップリングし、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを生成した。MS(Q1)421.0(M)⁺。次に、生成物を1NのHCl溶液に溶解し、続いて、0.5NのNaOH溶液により遊離塩基化した (pH11)。得られる沈殿物を濾過し、そして真空乾燥した。

40

【0 3 4 0】

方法Dをまた用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンと2-クロロ-4-(メチルスルホニル)ベンズイル塩化物とをカップリングし、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを生成し、これを吸引濾過により集め、そしてHCl塩をEt₂O(又は他方では、MTBE)により洗浄した。この材料を、EtOAc/水性NaHCO₃を用いて、遊離塩基化し、そして有機物を乾燥し、そして濃縮し、固体遊離塩基を得た。次に、この材料を、アセトン：EtOAc (80：20、約10mg1/g) から結晶化し、次にこれを、iPrOAcの温スラリーから最終的に再結晶化した。2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-

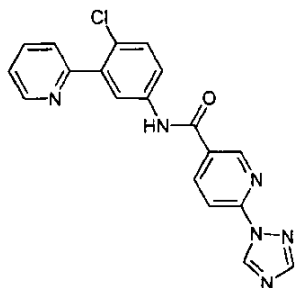
50

(メチルスルホニル) ベンズアミドHCl塩基をまた、蒸留水に溶解し、続いて、0.5NのNaOH溶液により遊離塩基化し (pH11)、そして沈殿物を濾過し、そして真空乾燥した。

【0341】

例38：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-カルボキサミド：

【化119】



10

【0342】

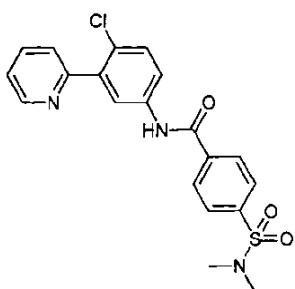
方法Gを用いて、4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン（40mg）と6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-カルボン酸とをカップリングし、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）ピリジン-3-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 377.0(M)⁺。

20

【0343】

例39：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-〔（ジメチルアミノ）スルホニル〕-ベンズアミド：

【化120】



30

【0344】

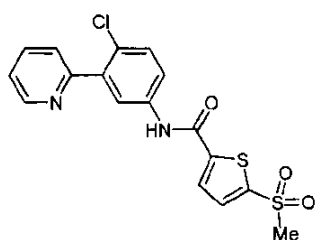
方法Gを用いて、4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン（50mg）と4-〔（ジメチルアミノ）スルホニル〕安息香酸とをカップリングし、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-〔（ジメチルアミノ）スルホニル〕-ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 416.0(M)⁺。

40

【0345】

例40：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-5-（メチルスルホニル）チオフェン-2-カルボキサミド：

【化 1 2 1】



10

【0 3 4 6】

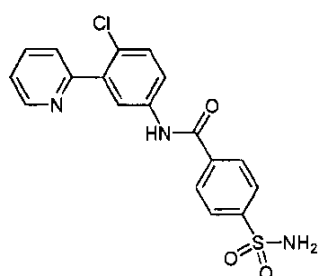
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (40mg) と5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボン酸とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 393.0(M)⁺。

【0 3 4 7】

例41：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(アミノスルホニル)ベンズアミド：

【化 1 2 2】

20



30

【0 3 4 8】

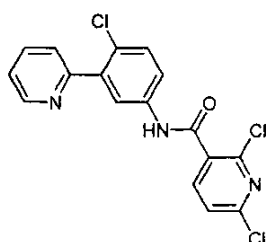
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (30mg) と4-カルボキシベンゼンスルホンアミドとをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(アミノスルホニル)ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 388.0(M)⁺。

【0 3 4 9】

例42：2,6-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-ピリジン-3-カルボキサミド：

【化 1 2 3】

40



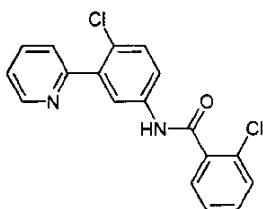
50

方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(50mg)と2,6-ジクロロニコチン酸とをカップリングし、2,6-ジクロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-ピリジン-3-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 378.1(M)⁺。

【0350】

例43：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化124】



10

【0351】

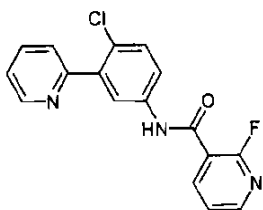
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(50mg)と2-クロロ安息香酸とをカップリングし、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 343.1(M)⁺。

20

【0352】

例44：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン-3-カルボキサミド：

【化125】



30

【0353】

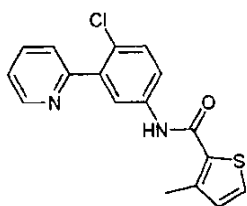
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(50mg)と2-フルオロニコチン酸とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-フルオロピリジン-3-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 328.1(M)⁺。

【0354】

例45：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド：

40

【化 1 2 6】



10

【0 3 5 5】

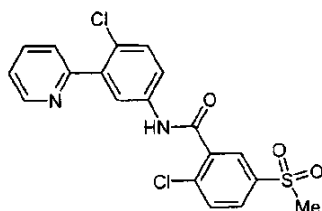
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(50mg)と3-メチル-2-チオフェンカルボン酸とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-メチルチオフェン-2-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 329.1(M)⁺。

【0 3 5 6】

例46：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 1 2 7】

20



【0 3 5 7】

30

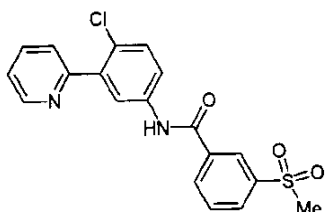
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンと2-クロロ-5-(メタンスルホニル)安息香酸とをカップリングし、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 420.95(M)⁺。

【0 3 5 8】

例47：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 1 2 8】

40



【0 3 5 9】

方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンと3-(メタンス

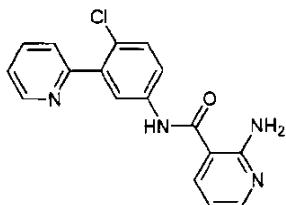
50

ルホニル)安息香酸とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(メチルスルホニル)ベンズアミドを生成した。MS (Q1) 387.2(M)⁺。

【0360】

例48：2-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド：

【化129】



10

【0361】

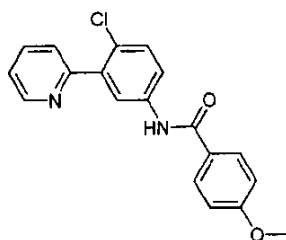
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (50mg) と 2-アミノニコチン酸とをカップリングし、2-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミドを生成した。MS (Q1) 325.2(M)⁺。

20

【0362】

例49：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド：

【化130】



30

【0363】

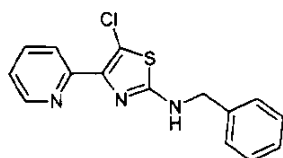
方法Gを用いて、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンと4-メトキシ安息香酸とをカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-メトキシベンズアミドを生成した。MS (Q1) 341.2(M)⁺。

【0364】

例50：N-ベンジル-5-クロロ-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン：

40

【化 1 3 1】



【0 3 6 5】

10

エタノール (2ml) 中、2-(プロモアセチル)ピリジン臭化水素 (100mg、0.36mmol) を、1-ベンジル-2-チオウレア (90mg、0.54mmol) により処理した。得られる黄色の溶液を、濃縮し、そして粗残渣を逆相HPLCにより精製し、N-ベンジル-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミンを生成した。

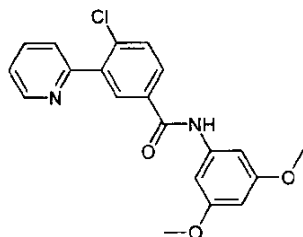
DMF (2ml) 中、N-ベンジル-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン (60mg、0.23mmol) の溶液を0℃に冷却し、そしてN-クロロスクシンイミド (33mg、0.25mmol) により処理し、そしてその反応混合物を室温に暖めた。溶媒を蒸発し、そして生成物を逆相HPLC上で精製し、N-ベンジル-5-クロロ-4-(ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミンを生成した。MS (Q1) 302.2(M)⁺。

【0 3 6 6】

20

例51：4-クロロ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド：

【化 1 3 2】



30

【0 3 6 7】

DMF (2ml) 中、3-ブロモ-4-クロロ安息香酸 (250mg、1.1mmol) の溶液を、PyBop (550mg、1.1mmol) 及びDIPEA (370 μl、2.1mmol) により処理した。反応混合物を5分間、攪拌した後、3, 5-ジメトキシアニリン (105mg、0.69mmol) を添加し、そしてその反応を16時間、攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、そして0.1NのHCl、0.1Nの水酸化ナトリウム及びブラインにより連続的に洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮し、そして粗3-ブロモ-4-クロロ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)ベンズアミドを、さらに精製しないで使用した。

40

【0 3 6 8】

3-ブロモ-4-クロロ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)ベンズアミドを、0.5Mの2-ピリジル亜鉛臭化物 (2.5ml) に溶解し、そしてPd(PPh₃)₄ (20mg、0.02mmol) により処理した。その反応混合物を、マイクロ波反応器における密封された管において20分間、155℃に加熱した。得られる溶液を酢酸エチルにより希釈し、そして0.1Nの水酸化ナトリウム及び次にブラインにより洗浄した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして濃縮し、そして粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィーにより部分的に精製した。純粋な4-クロロ-N-(3, 5-ジメトキシフェニル)-3-(ピリジン-2-イル)ベン

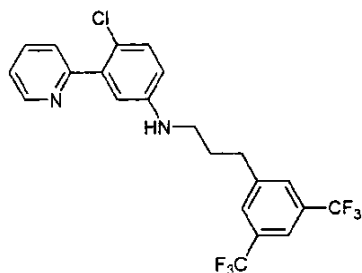
50

ズアミドを、逆相HPLC上での第二精製により得た。MS (Q1) 369.1(M)⁺。

【0369】

例52：N-（3-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）-4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）ベンゼンアミン：

【化133】



10

【0370】

THF (16ml) 中、3，5-ビス（トリフルオロメチル）ヒドロ桂皮酸（1.0g、3.5mmol）及びTEA（0.46g、4.5mmol）の溶液を、-40℃に冷却した（エタノール-水/ドライアイス浴）。この混合物に、イソブチルクロロホルメート（0.56g、4.1mmol）を滴下し、そして攪拌を、さらに1.5時間、続け、この間、冷却浴の温度は-40℃～-20℃に維持された。固形NaBH₄（0.53g、14mmol）、続いてH₂O（1.3ml）を添加した。曇った混合物を、室温に暖めながら、一晩、攪拌した。真空下での濃縮の後、残渣を酢酸エチルと水との間に分別した。水性層を、37% HClによりpH1に酸性化し、そして酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を、飽和NaHCO₃及びブラインにより連続的に洗浄し、次に乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。得られる油状物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（6：4のエチルエーテル：ヘキサン）により精製し、3-[3'，5'-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-1-プロパノールを得た。

20

【0371】

3-[3'，5'-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-1-プロパノール（0.88g、3.2mmol）及びCBr₄（1.3g、4.0mmol）を、CH₂Cl₂（5ml）に溶解し、そして0℃に冷却した。トリフェニルホスフィン（1.3g、4.8mmol）を、3回に分け、0.5時間にわたって添加した。その混合物を0℃で10分間、攪拌し、次にペンタン（30ml）及び飽和NaHCO₃（30ml）により希釈した。水性層を分離し、そしてエチルエーテルにより洗浄し、そして組合された有機層を乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（99：1のエチルエーテル：ヘキサン）により精製し、0.8g（74%）の3-[3'，5'-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-1-ブロモプロパンを得た。

30

【0372】

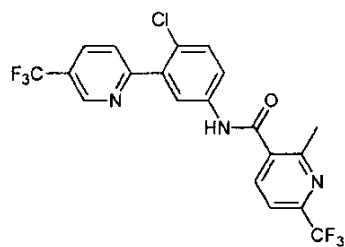
DMF（1ml）中、4-クロロ-3-（2'-ピリジル）アニリン（10mg、0.05mmol）、3-[3'，5'-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]-1-ブロモプロパン（34mg、0.1mmol）及びK₂CO₃（14mg、0.1mmol）を、100℃で一晩、攪拌した。反応混合物を、1NのHCl（水性）により酸性化し、そして酢酸エチルにより抽出した。組合された有機層を、ブラインにより洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、そして濃縮した。粗生成物を、分離用HPLCにより精製し、N-（3-（3，5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル）プロピル）-4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）ベンゼンアミンを得た。

40

【0373】

例53：N-（4-クロロ-3-（5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【化 1 3 4】



10

【0 3 7 4】

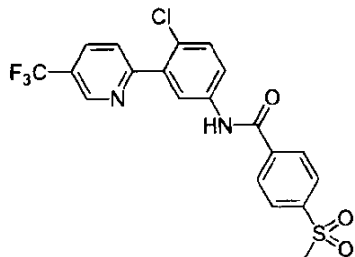
N-(4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(約0.5mモル)を、5-トリフルオロメチル-2-ブロモピリジン(113mg、0.5mモル)と共に、方法Aに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー(5~50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、N-(4-クロロ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、白色の発泡体として得た：TLC R_f = 0.30 (15% 酢酸エチル/ヘキサン)；MS (Q1) 460 (M)⁺。

【0 3 7 5】

20

例54：N-(4-クロロ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 1 3 5】



30

【0 3 7 6】

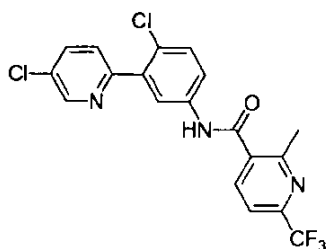
N-(4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド(約1.0mモル)を、5-トリフルオロメチル-2-ブロモピリジン(226mg、1mモル)と共に、方法Aに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10%アセトン/ジクロロメタン)により精製し、N-(4-クロロ-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを、白色の固形物として得た：MS (Q1) 455 (M)⁺。

40

【0 3 7 7】

例55：N-(4-クロロ-3-(5-(クロロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【化 1 3 6】



10

【0 3 7 8】

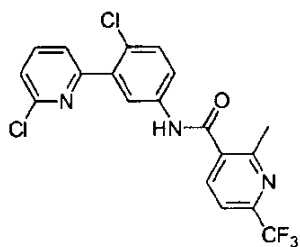
5-クロロピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (4.12mモル) を、塩化トリメチル錫と共に、方法Iに使用し、5-クロロ-2-(トリメチルスタニル)ピリジンを得た。その粗材料 (約 4mモル) を、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド (2mモル) と共に、方法Kに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (0~50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(5-(クロロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.48 (25% 酢酸エチル/ヘキサン)；MS (Q1) 427 (M)⁺。

20

【0 3 7 9】

例56：N-(4-クロロ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【化 1 3 7】



30

【0 3 8 0】

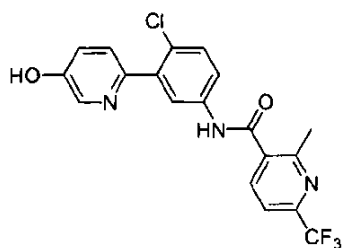
6-クロロピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (4.12mモル) を、塩化トリメチル錫と共に、方法Iに使用し、2-クロロ-6-(トリメチルスタニル)ピリジンを得た。その粗材料 (約 4mモル) を、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド (2mモル) と共に、方法Kに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (5~45% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.45 (25% 酢酸エチル/ヘキサン)；MS (Q1) 426 (M)⁺。

40

【0 3 8 1】

例57：N-(4-クロロ-3-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【化 1 3 8】



10

【0 3 8 2】

3-（トリイソプロピルシリルオキシ）ピリジン（2.66mモル）を、ヘキサメチルジスタナンと共に方法Jに使用し、5-（トリイソプロピルシリルオキシ）-2-（トリメチルスタニル）ピリジンを得た。その粗材料（約0.55mモル）を、N-（4-クロロ-3-ヨードフェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（0.17mモル）と共に方法Kに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー（0~40%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（5-（トリイソプロピルシリルオキシ）ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを、黄色の油状物として得た。

20

【0 3 8 3】

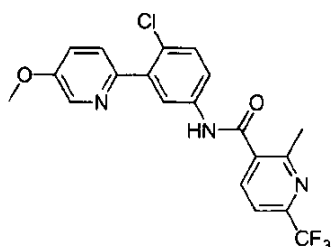
N-（4-クロロ-3-（5-（トリイソプロピルシリルオキシ）ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（1mモル）を、THF（1ml）中、TBAF（2ml、THF中、1M）により23℃で30分間、処理し、濃縮し、酢酸エチルに再溶解し、ブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして濃縮した。粗固形物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0~10%イソプロパノール/ジクロロメタン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.59（10%酢酸エチル/ヘキサン）；MS（Q1）408（M）⁺。

30

【0 3 8 4】

例58：N-（4-クロロ-3-（5-メトキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【化 1 3 9】



40

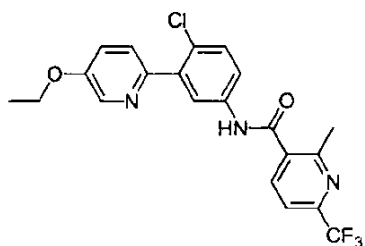
N-（4-クロロ-3-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（0.12mモル）を、過剰のヨードメタンと共に方法Lに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー（0~100%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（5-メトキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.57（50%酢酸エチル/ヘキサン）；MS（Q1）423（M）⁺。

【0 3 8 5】

50

例59：N-（4-クロロ-3-（5-エトキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【化140】



10

【0386】

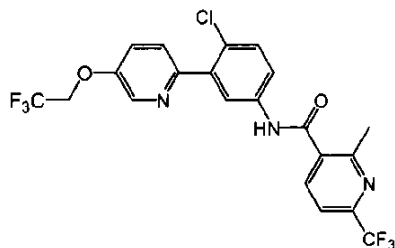
N-（4-クロロ-3-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（0.05mモル）を、過剰のヨードエタンと共に方法Lに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（5-エトキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.64(50%酢酸エチル/ヘキサン)；MS (Q1) 436 (M)⁺。

20

【0387】

例60：N-（4-クロロ-3-（5-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【化141】



30

【0388】

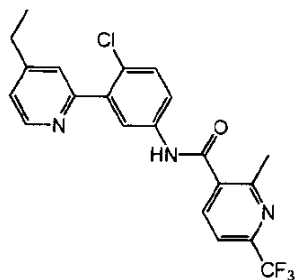
N-（4-クロロ-3-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（0.12mモル）を、過剰のトリフルオロエチルヨウ化物と共に方法Lに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～40%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、N-（4-クロロ-3-（5-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミドを、白色固形物として得た：TLC R_f = 0.64(40%酢酸エチル/ヘキサン)；MS (Q1) 490(M)⁺。

40

【0389】

例61：N-（4-クロロ-3-（4-エチルピリジン-2-イル）フェニル）-2-メチル-6-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド：

【化 1 4 2】



10

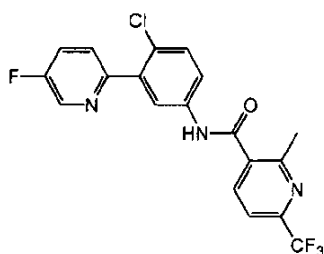
N-(4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(約1mモル)を、4-エチル-2-ブロモピリジン(1mモル)と共に、方法Aに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~60%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、N-(4-クロロ-3-(4-エチルピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、褐色の固形物として得た：MS(Q1) 419 (M)⁺。

【0390】

例62：N-(4-クロロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

20

【化 1 4 3】



30

【0391】

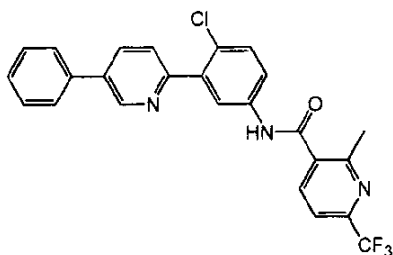
N-(4-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(約1mモル)を、5-フルオロ-2-ブロモピリジン(1mモル)と共に、方法Aに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー(5~45%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、N-(4-クロロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、褐色の固形物として得た：MS(Q1) 409 (M)⁺。

40

【0392】

例63：N-(4-クロロ-3-(5-フェニルピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【化 1 4 4】



10

【0 3 9 3】

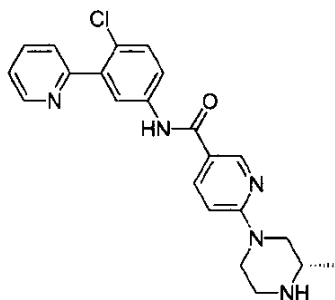
5-フェニルピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (1.5mモル) を、塩化トリメチル錫と共に、方法Jに使用し、5-フェニル-2-(トリメチルスタニル)ピリジンを得た。その粗材料 (約1.25mモル) を、N-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド (1mモル) と共に、方法Kに使用した。シリカゲルクロマトグラフィー (1%アセトン/塩化メチレン) により精製し、N-(4-クロロ-3-(5-フェニルピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを、褐色の固形物として得た：TLC R_f = 0.15 (1% アセトン/塩化メチレン)；MS (Q1) 467 (M)⁺。

20

【0 3 9 4】

例64：(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 1 4 5】



30

【0 3 9 5】

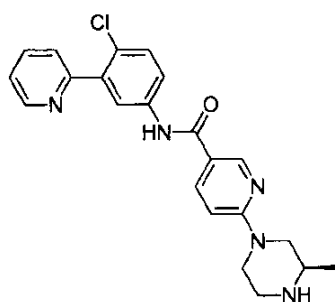
方法Fを、ブタノール0.75ml中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び75mgの (S)-2-メチルピペラジンをを用いて、160℃で60分間、実施した。逆相HPLCにより精製し、(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1) 408(M)⁻。

40

【0 3 9 6】

例65：(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 1 4 6】



10

【0 3 9 7】

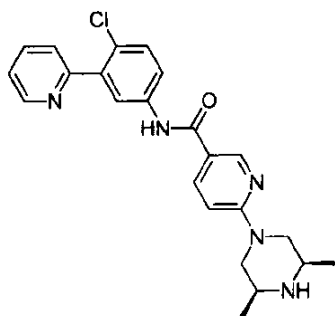
方法Fを、ブタノール0.75ml中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド(50mg)及び75mgの(R)-2-メチルピペラジンをを用いて、160℃で60分間、実施した。逆相HPLCにより精製し、(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)408(M)⁺。

【0 3 9 8】

例66：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((3S, 5R) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

20

【化 1 4 7】



30

【0 3 9 9】

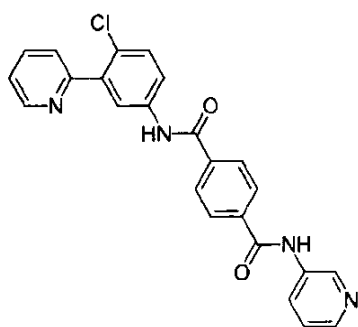
方法Fを、ブタノール1ml中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド(75mg)及び114mgの2,6-ジメチルピペラジンをを用いて、160℃で60分間、実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((3S, 5R) -3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.1(M)⁺。

40

【0 4 0 0】

例67：N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-3-イル)テレフタルアミド：

【化 1 4 8】



10

【0 4 0 1】

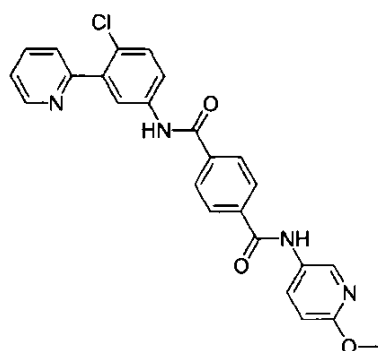
320mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、400mgの4-(メトキシカルボニル)安息香酸に、方法Gによりカップリングし、メチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンゾエートを得た。4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンゾエートを、方法Mにより加水分解し、550mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を得た。50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、3-アミノピリジンに、方法Gによりカップリングした。有機層を蒸発乾燥し、そして逆相HPLC上で精製し、 N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(ピリジン-3-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)429(M)⁺。

20

【0 4 0 2】

例68： N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(6-メトキシピリジン-3-イル)テレフタルアミド：

【化 1 4 9】



30

【0 4 0 3】

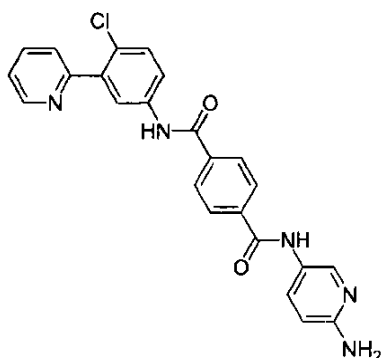
50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、2-メトキシ-5-アミノピリジンに、方法Gによりカップリングした。生成物を、逆相HPLC上で精製し、 N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(6-メトキシピリジン-3-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)459(M)⁺。

【0 4 0 4】

例69： N^1 -(6-アミノピリジン-3-イル)- N^4 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

40

【化 1 5 0】



10

【0 4 0 5】

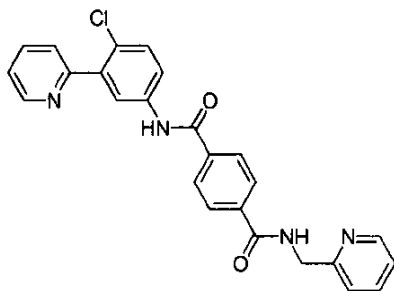
50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、2,5-ジアミノピリジンに、方法Gによりカップリングした。生成物を、逆相HPLC上で精製し、 N^1 -(6-アミノピリジン-3-イル)- N^4 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)444(M)⁺。

20

【0 4 0 6】

例70： N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミド：

【化 1 5 1】



30

【0 4 0 7】

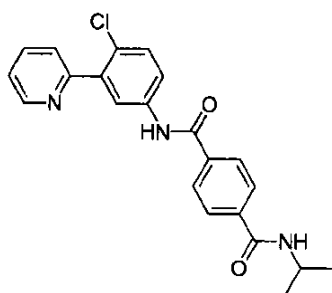
50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、2-(アミノメチル)ピリジンに、方法Gによりカップリングした。生成物を、逆相HPLC上で精製し、 N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)443(M)⁺。

40

【0 4 0 8】

例71： N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -イソプロピルテレフタルアミド：

【化 1 5 2】



10

【0 4 0 9】

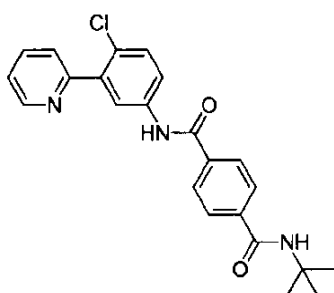
50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、イソプロピルアミンに、方法Gによりカップリングした。生成物を、逆相HPLC上で精製し、 N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -イソプロピルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)394(M)⁺。

【0 4 1 0】

例72： N^1 -tert-ブチル- N^4 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

20

【化 1 5 3】



30

【0 4 1 1】

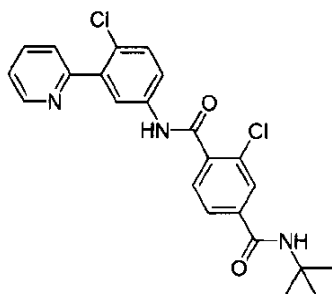
50mgの4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、tert-ブチルアミンに、方法Gによりカップリングした。生成物を、逆相HPLC上で精製し、 N^1 -tert-ブチル- N^4 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)408(M)⁺。

【0 4 1 2】

例73： N^4 -tert-ブチル-2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

40

【化 1 5 4】



10

【0 4 1 3】

67mlの2-クロロ-1,4-ジメチルベンゼン及び356gの過マンガン酸カリウムを、1.5LのH₂Oにおいて数時間、還流し、そしてTLCにより出発材料の消出までモニターした。過マンガン酸カリウムを濾過し、そして反応混合物を酸性化し、そして濾過し、2-クロロテレフタル酸を得た。46.8gの2-クロロテレフタル酸を、メタノール中、飽和HClガス溶液により室温で一晩、処理した。反応混合物を濃縮し、基本作業にゆだね、そして乾燥し、ジメチル2-クロロテレフタレートを得た。20gのジメチル2-クロロテレフタレートを、DCMにおいて0℃に冷却し、そしてBB r₃の1MのCDM溶液87mlを数時間にわたって滴下した。続いて、反応混合物を室温に暖め、そして完結まで攪拌した。

20

【0 4 1 4】

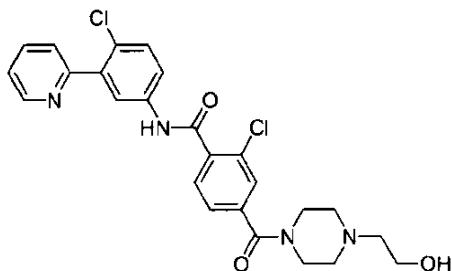
基本作業に従って、2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸を、ISCO Combi-Flashにより精製した。959mgの2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸を、750mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンに、方法Gを通してカップリングした。1gのメチル3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンゾエートを、方法Mにより加水分解し、3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を得た。50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりtert-ブチルアミンにカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N⁴-tert-ブチル-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS (Q1) 443.2(M)⁺。

30

【0 4 1 5】

例74： 2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

【化 1 5 5】



40

【0 4 1 6】

50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモ

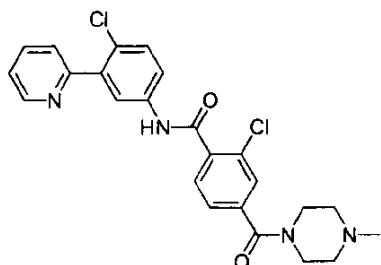
50

イル)安息香酸を、方法GによりN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)499(M)⁺。

【0417】

例75：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

【化156】



10

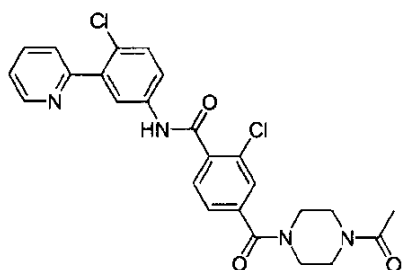
【0418】

50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-メチルピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)469(M)⁺。

【0419】

例76：4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化157】



30

【0420】

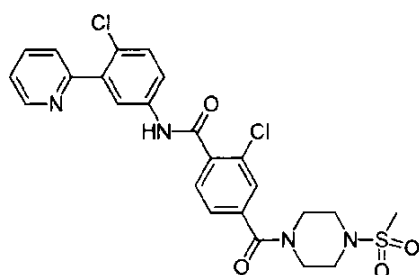
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-アセチルピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)497(M)⁺。

【0421】

例77：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 1 5 8】



10

【0 4 2 2】

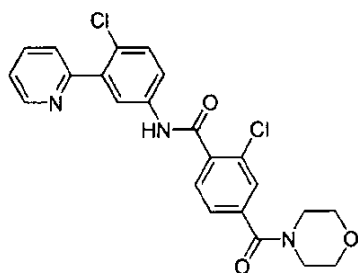
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-スルホニルピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)533(M)⁺。

【0 4 2 3】

例78：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリン-4-カルボニル)ベンズアミド：

20

【化 1 5 9】



30

【0 4 2 4】

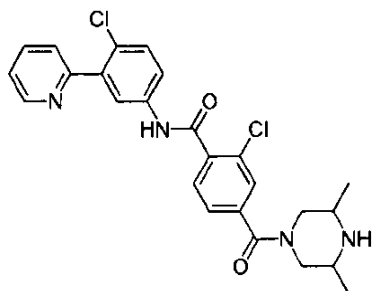
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりモルホリンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(モルホリン-4-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)456(M)⁺。

【0 4 2 5】

例79：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 1 6 0】



10

【0 4 2 6】

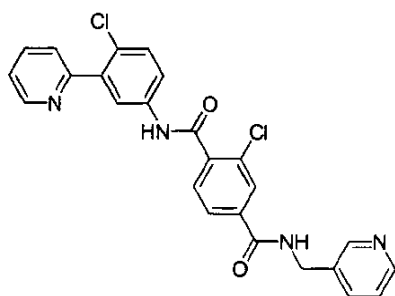
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2,6-ジメチルピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)483(M)⁺。

20

【0 4 2 7】

例80：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-3-イルメチル)テレフタルアミド：

【化 1 6 1】



30

【0 4 2 8】

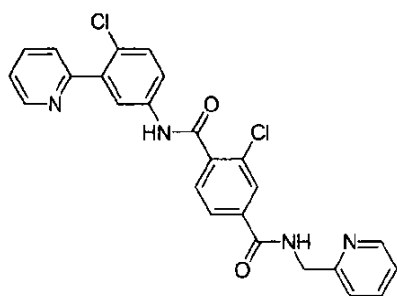
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-(アミノメチル)ピリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-3-イルメチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)477(M)⁺。

40

【0 4 2 9】

例81：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミド：

【化 1 6 2】



10

【0 4 3 0】

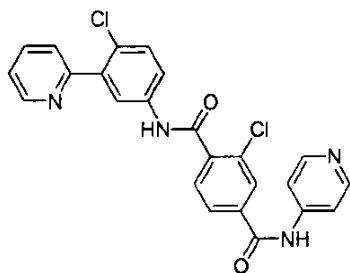
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-(アミノメチル)ピリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1) 477(M)⁺。

【0 4 3 1】

20

例82：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-4-イル)テレフタルアミド：

【化 1 6 3】



30

【0 4 3 2】

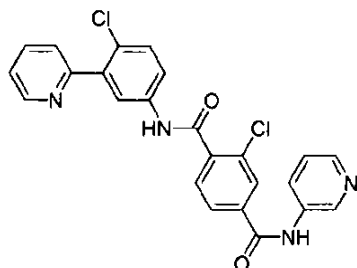
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより4-アミノピリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-4-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)463(M)⁺。

40

【0 4 3 3】

例83：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-3-イル)テレフタルアミド：

【化 1 6 4】



10

【0 4 3 4】

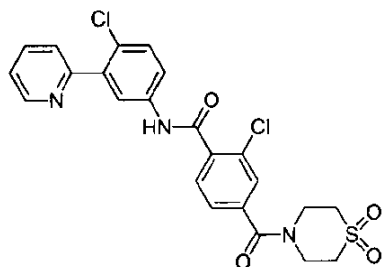
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-アミノピリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-3-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)463(M)⁺。

【0 4 3 5】

例84：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアミド(S-酸化されたチオモルホリン)：

20

【化 1 6 5】



30

【0 4 3 6】

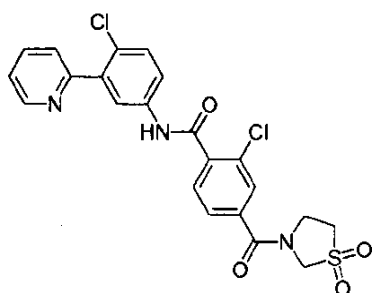
100mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりチオモルホリンにカップリングした。粗2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアミドを、方法Rにより反応せしめ、チオモルホリン硫黄を酸化し、そして逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チオモルホリン-4-カルボニル)ベンズアミドを得た(ここで、チオモルホリン硫黄がSO₂に酸化される)。MS(Q1)504(M)⁺。

40

【0 4 3 7】

例85：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)ベンズアミド(S-酸化されたチアゾリジン)：

【化 1 6 6】



10

【0 4 3 8】

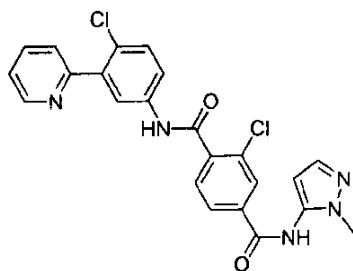
100mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりチアゾリジンにカップリングした。粗2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)ベンズアミドを、方法Rにより反応せしめ、そして逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)ベンズアミドを得た(ここで、チアゾリジン硫黄がSO₂に酸化される)。MS(Q1)490(M)⁺。

20

【0 4 3 9】

例86：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)テレフタルアミド：

【化 1 6 7】



30

【0 4 4 0】

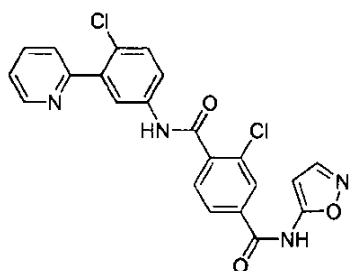
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより5-アミノ-1-メチルピラゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)466(M)⁺。

40

【0 4 4 1】

例87：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(イソキサゾール-5-イル)テレフタルアミド：

【化 1 6 8】



10

【 0 4 4 2】

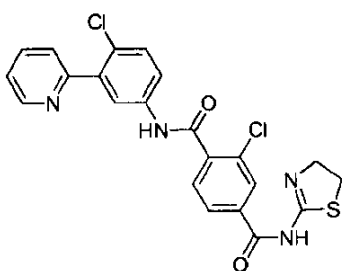
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより5-アミノイソキサゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(イソキサゾール-5-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)463(M)⁺。

【 0 4 4 3】

例88：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)テレフタルアミド：

20

【化 1 6 9】



30

【 0 4 4 4】

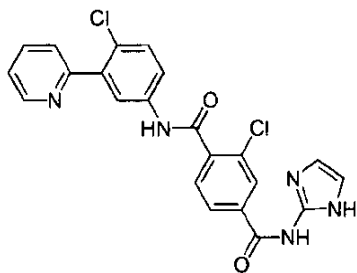
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-アミノ-4,5-ジヒドロチアゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4,5-ジヒドロチアゾール-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)471(M)⁺。

【 0 4 4 5】

例89：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1H-イミダゾール-2-イル)テレフタルアミド：

40

【化 1 7 0】



10

【0 4 4 6】

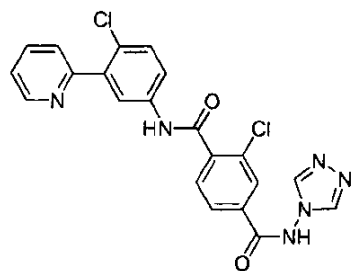
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-アミノイミダゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1H-イミダゾール-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)452(M)⁺。

【0 4 4 7】

例90：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)テレフタルアミド：

20

【化 1 7 1】



30

【0 4 4 8】

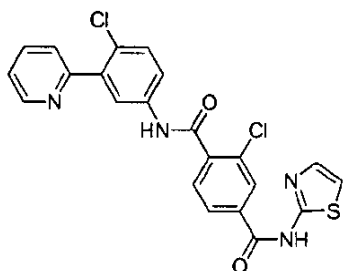
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより4-アミノ-1,2,4-トリアゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)453(M)⁺。

40

【0 4 4 9】

例91：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(チアゾール-2-イル)テレフタルアミド：

【化 1 7 2】



10

【0 4 5 0】

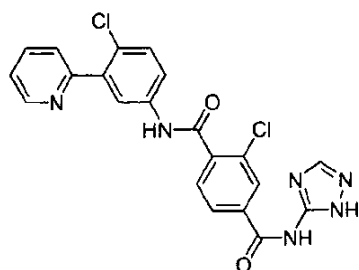
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-アミノチアゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(チアゾール-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)469(M)⁺。

【0 4 5 1】

例92：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)テレフタルアミド：

20

【化 1 7 3】



30

【0 4 5 2】

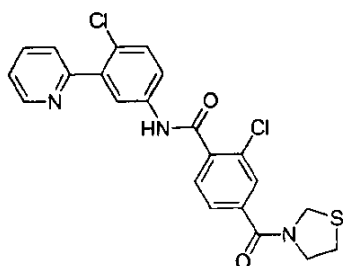
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-アミノ-1,2,4-トリアゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)453(M)⁺。

【0 4 5 3】

例93：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 1 7 4】



10

【0 4 5 4】

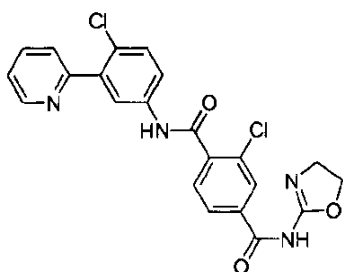
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりチアゾリンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(チアゾリジン-3-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)459(M)⁺。

【0 4 5 5】

例94：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)テレフタルアミド：

20

【化 1 7 5】



30

【0 4 5 6】

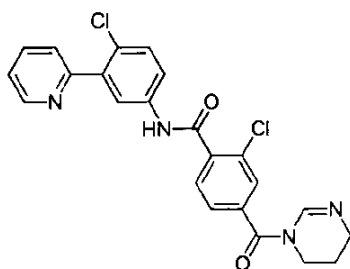
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-アミノ-4,5-ジヒドロオキサゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)456(M)⁺。

【0 4 5 7】

例95：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 1 7 6】



10

【0 4 5 8】

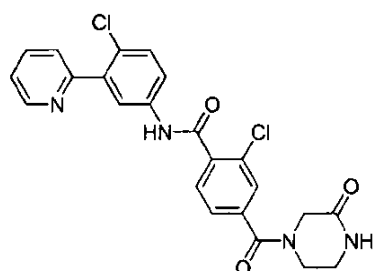
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1,4,5,6-テトラヒドロピリミジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)454(M)⁺。

【0 4 5 9】

例96：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

20

【化 1 7 7】



30

【0 4 6 0】

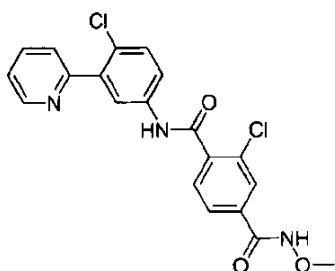
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-オキソピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)470(M)⁺。

【0 4 6 1】

例97：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-メトキシテレフタルアミド：

40

【化 1 7 8】



10

【0 4 6 2】

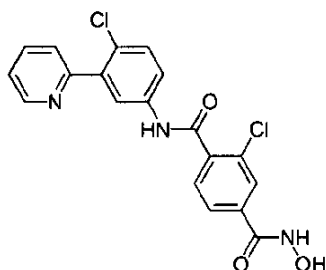
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩にカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-メトキシテレフタルアミドを得た。MS(Q1)417(M)⁺。

【0 4 6 3】

例98：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-ヒドロキシテレフタルアミド：

20

【化 1 7 9】



30

【0 4 6 4】

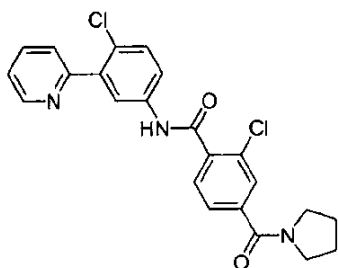
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりヒドロキシルアミン塩酸塩にカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-ヒドロキシテレフタルアミドを得た。MS(Q1)403(M)⁺。

【0 4 6 5】

例99：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 1 8 0】



10

【0 4 6 6】

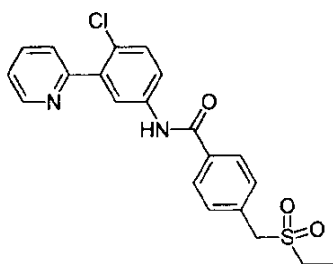
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりピロリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)441(M)⁺。

【0 4 6 7】

例100：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

20

【化 1 8 1】



30

【0 4 6 8】

塩化エタンスルホニルを、J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p2436における方法に従って、ナトリウムエタンスルフィネートに還元した。手短に言及すれば、2.5mlの塩化エタンスルホニルを、13mlの水中、3.67gの炭酸ナトリウム及び5.51gの硫酸ナトリウムの溶液に滴下した。反応の完結の後、水を蒸発し、そして固形物をエタノールに懸濁し、そして固形物の濾過の前、1時間、80℃に加熱した。次に、濾液を蒸発し、2.5gのナトリウムエタンスルフィネートを得た。293mgのナトリウムエタンスルフィネートを、2mlのDMFにおいて230mgのメチル(4-プロモエチル)ベンゾエートと共に組合し、そしてマイクロ波反応器において5分間、120℃に加熱した。

40

【0 4 6 9】

次に、反応物を酢酸エチル及びブラインにより抽出し、有機層の蒸発の後、250mgのメチル4-(エチルスルホニルメチル)ベンゾエートを得た。200mgのメチル4-(エチルスルホニルメチル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、119mgの4-(エチルスルホニルメチル)安息香酸を得た。

50mgの4-(エチルスルホニルメチル)安息香酸を、方法Gを通して、69mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンにカップリングした。この生成物を、メタノールから再結晶化し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(

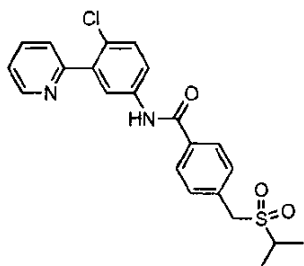
50

エチルスルホニルメチル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)415(M)⁺。

【0470】

例101: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニルメチル)ベンズアミド :

【化182】



10

【0471】

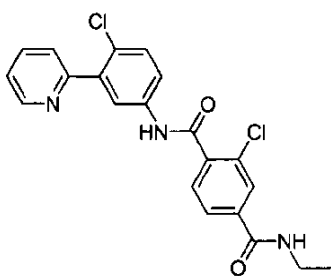
N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニルメチル)ベンズアミドを、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルスルホニルメチル)ベンズアミドと同じ方法を用いて調製し、但しプロパン-2-スルホニル塩化物を、塩化エタンスルホニルにより置換した。生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)429(M)⁺。

20

【0472】

例102: 2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-エチルテレフタルアミド :

【化183】



30

【0473】

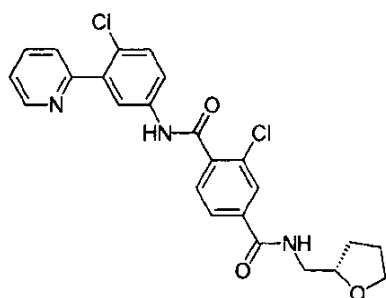
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりエチルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-エチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)415(M)⁺。

40

【0474】

例103: (S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)テレフタルアミド :

【化 1 8 4】



10

【0 4 7 5】

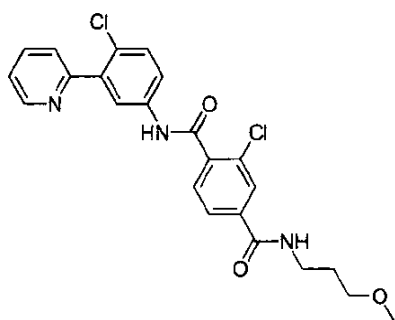
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(S)-(+)-テトラヒドロフリルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)471(M)⁺。

【0 4 7 6】

20

例104：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(3-メトキシプロピル)テレフタルアミド：

【化 1 8 5】



30

【0 4 7 7】

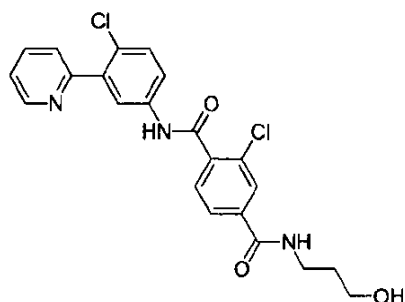
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-メトキシプロピルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(3-メトキシプロピル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)459(M)⁺。

40

【0 4 7 8】

例105：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(3-(ヒドロキシプロピル)テレフタルアミド：

【化 1 8 6】



10

【0 4 7 9】

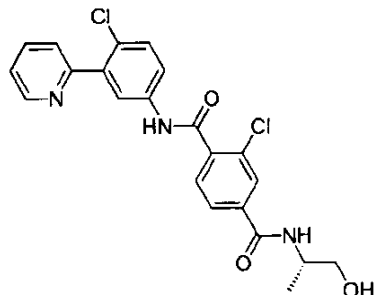
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより3-ヒドロキシプロピルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ヒドロキシプロピル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)445(M)⁺。

【0 4 8 0】

20

例106：(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)テレフタルアミド：

【化 1 8 7】



30

【0 4 8 1】

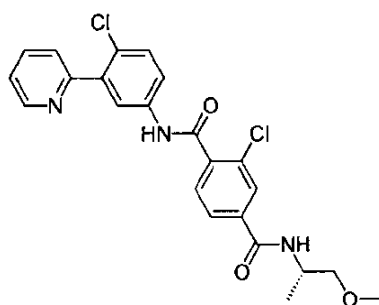
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(S)-2-アミノ-1-プロパノールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)445(M)⁺。

40

【0 4 8 2】

例107：(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メトキシプロパン-2-イル)テレフタルアミド：

【化 1 8 8】



10

【0 4 8 3】

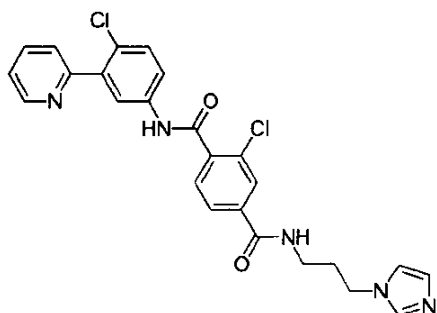
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(S)-1-メトキシ-2-プロピルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メトキシプロパン-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)459(M)⁺。

【0 4 8 4】

例108：N⁴-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

20

【化 1 8 9】



30

【0 4 8 5】

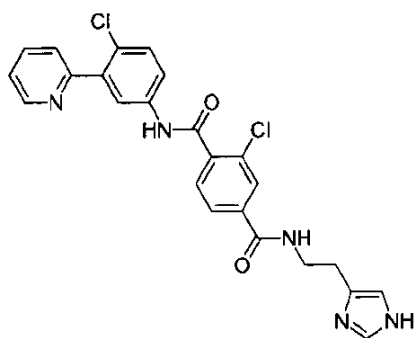
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-(3-アミノプロピル)イミダゾールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、N⁴-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)495(M)⁺。

40

【0 4 8 6】

例109：N⁴-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

【化 1 9 0】



10

【 0 4 8 7】

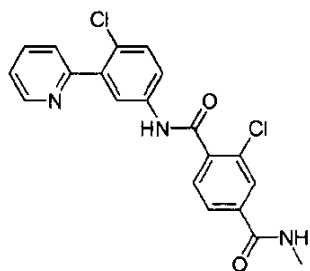
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりヒスタミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、 N^4 -(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)481(M)⁺。

20

【 0 4 8 8】

例110： N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -メチルテレフタルアミド：

【化 1 9 1】



30

【 0 4 8 9】

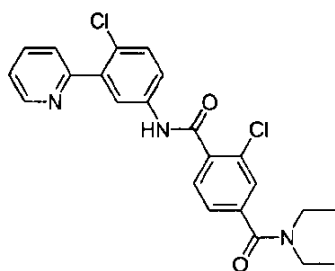
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりメチルアミン塩酸塩にカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -メチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)401(M)⁺。

40

【 0 4 9 0】

例111： N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 , N^4 -ジエチルテレフタルアミド：

【化 1 9 2】



10

【0 4 9 1】

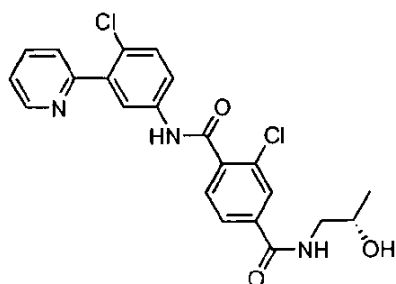
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりジエチルアミン塩酸塩にカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴,N⁴-ジエチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)443(M)⁺。

【0 4 9 2】

例112：(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシプロピル)テレフタルアミド：

20

【化 1 9 3】



30

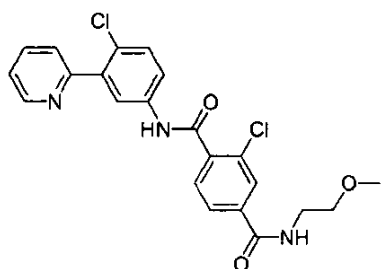
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(S)-1-アミノ-2-プロパノールにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシプロピル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)444(M)⁺。

【0 4 9 3】

40

例113：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-メトキシエチル)テレフタルアミド：

【化 1 9 4】



10

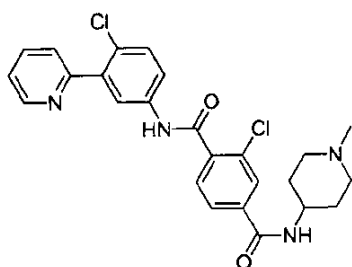
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-メトキシエタンアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-メトキシエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)444(M)⁺。

【0 4 9 4】

例114：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-4-イル)テレフタルアミド：

【化 1 9 5】

20



30

【0 4 9 5】

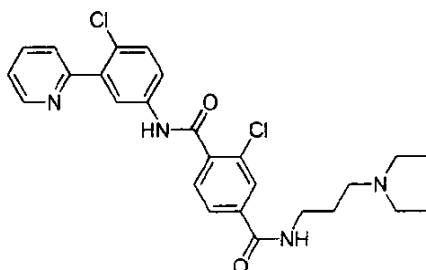
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより4-アミノ-1-メチルピペリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-メチルピペリジン-4-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)483(M)⁺。

【0 4 9 6】

例115：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)テレフタルアミド：

40

【化 1 9 6】



10

【 0 4 9 7】

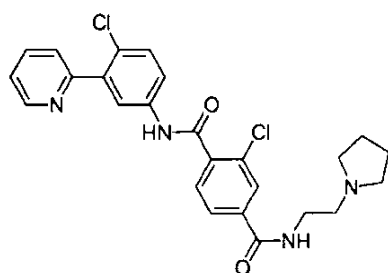
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN,N-ジエチルプロピレンジアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)499(M)⁺。

【 0 4 9 8】

例116：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)テレフタルアミド：

20

【化 1 9 7】



30

【 0 4 9 9】

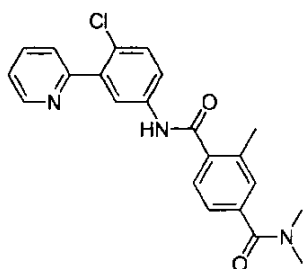
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN-(2-アミノエチル)ピロリジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)483(M)⁺。

【 0 5 0 0】

例117：N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴, N⁴, 2-トリメチルテレフタルアミド：

40

【化 1 9 8】



10

【0 5 0 1】

密封された管において、1.94gのジメチル 2-ブロモテレフタレート、4mlのHMPAに溶解し、そして窒素により脱気し、その後、1.1mlのテトラメチル錫及び0.077gのパラジウムテトラキストリフェニルホスフェンを添加した。管を密封した後、反応を65℃に16時間、加熱した。次に、反応をエチルエーテルと水との間に分け、そして抽出した。有機層を5%水酸化アンモニウム、1NのHCl、再び、5%水酸化アンモニウム、及び最終的に水により洗浄した。硫酸ナトリウムを通しての溶媒の濾過及び蒸発により、1.44gの粗ジメチル 2-メチルテレフタレートを得た。210mgのジメチル 2-メチルテレフタレートを、方法Mにより加水分解し、4-(メトキシカルボニル)-3-メチル安息香酸を得た。シリカゲルクロマトグラフィーを実施し（ヘキサン中、0~70%EtOAcグラジエント）、115mgの4-(メトキシカルボニル)-3-メチル安息香酸を得た。

20

【0 5 0 2】

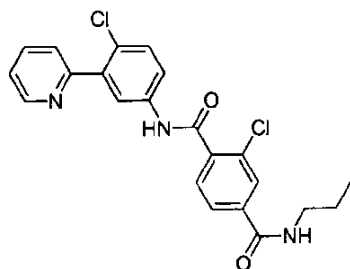
次に、4-(メトキシカルボニル)-3-メチル安息香酸を、方法Gによりジメチルアミン塩酸塩にカップリングした。次に、粗メチル 4-(ジメチルカルバモイル)-2-メチルベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、110mgの4-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル安息香酸を得た。4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、110mgの4-(ジメチルカルバモイル)-2-メチル安息香酸にカップリングし、N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴, N⁴, 2-トリメチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)394(M)⁺。

30

【0 5 0 3】

例118：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-プロピルテレフタルアミド：

【化 1 9 9】



40

【0 5 0 4】

50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりプロピルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル

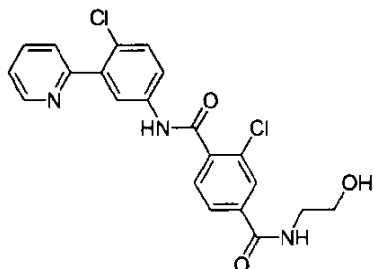
50

) $-N^4$ -プロピルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)430(M)⁺。

【0505】

例119：2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -
-(2-ヒドロキシエチル)テレフタルアミド：

【化200】



10

【0506】

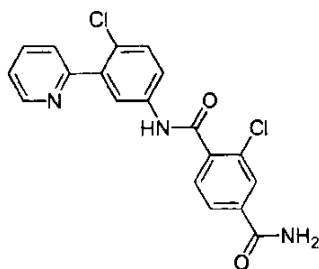
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりプロパノールアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(2-ヒドロキシエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)428(M)⁺。

20

【0507】

例120：2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレ
フタルアミド：

【化201】



30

【0508】

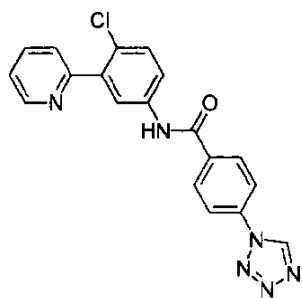
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより塩化アンモニウムにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)386(M)⁺。

40

【0509】

例121：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾ
ール-1-イル)ベンズアミド：

【化 2 0 2】



10

【0 5 1 0】

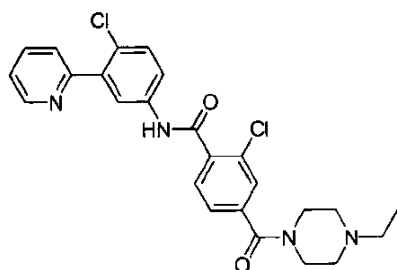
方法Gを使用して、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (50mg) 及び 4-(1H-テトラゾール-1-イル)安息香酸をカップリングし、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)421.0(M)⁺。

【0 5 1 1】

例122：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

20

【化 2 0 3】



30

【0 5 1 2】

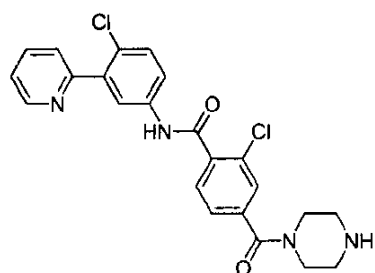
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-エチルピペラジンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)483(M)⁺。

【0 5 1 3】

例123：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミド：

40

【化 2 0 4】



10

【0 5 1 4】

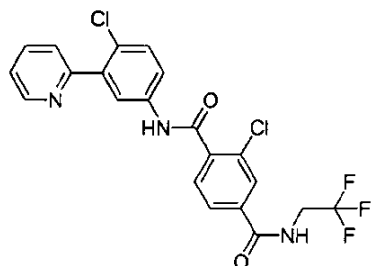
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりBoc-ピペラジンにカップリングした。有機層を蒸発乾燥し、そしてTFAにより処理した。1時間後、TFAを除去し、そしてその粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)455(M)⁺。

【0 5 1 5】

20

例124：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2,2,2-トリフルオロエチル)テレフタルアミド：

【化 2 0 5】



30

【0 5 1 6】

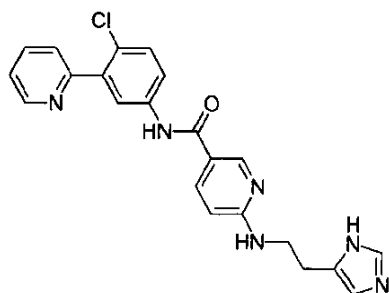
75mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2,2,2-トリフルオロエチルアミンにカップリングした。生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2,2,2-トリフルオロエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)469(M)⁺。

40

【0 5 1 7】

例125：6-(2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド：

【化 2 0 6】



10

【0 5 1 8】

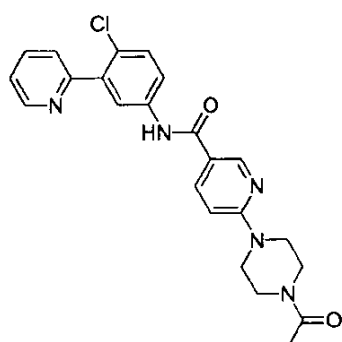
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び100mgのヒスタミンを用いて実施した。その粗反応物を逆相HPLCにより精製し、6-(2-(1H-イミダゾール-5-イル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)419(M)⁺。

【0 5 1 9】

例126：6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド：

20

【化 2 0 7】



30

【0 5 2 0】

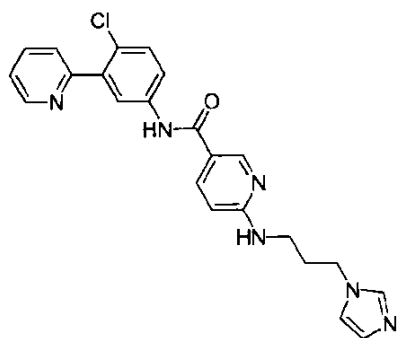
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び0.12mlのアセチルピペラジンを用いて実施した。その粗反応物を逆相HPLCにより精製し、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)436(M)⁺。

40

【0 5 2 1】

例127：6-(3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロピルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド：

【化 2 0 8】



10

【0 5 2 2】

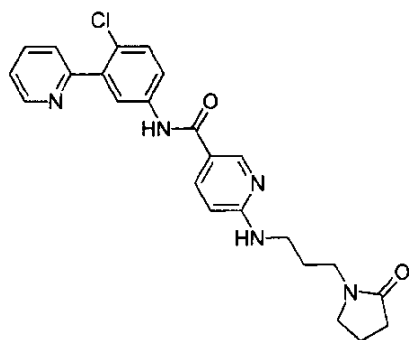
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び125mgの1-(3-アミノプロピル)イミダゾールを用いて実施した。その粗反応物を逆相HPLCにより精製し、6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)433(M)⁺。

20

【0 5 2 3】

例128：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノ)ニコチンアミド：

【化 2 0 9】



30

【0 5 2 4】

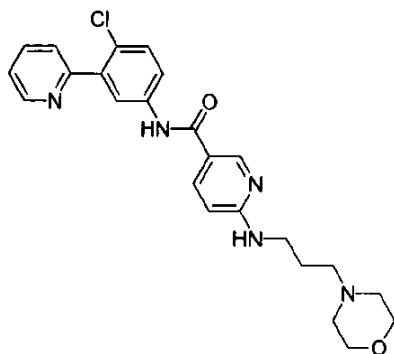
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び0.42mlの1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノンを用いて実施した。その粗反応物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルアミノ)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)450(M)⁺。

40

【0 5 2 5】

例129：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-モルホリノプロピルアミン)ニコチンアミド：

【化 2 1 0】



10

【0 5 2 6】

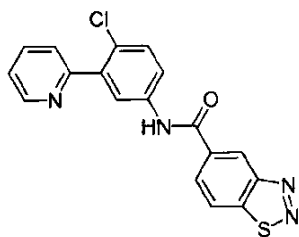
方法Fを、ブタノール (0.5ml) 中、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-クロロ-3-カルボキサミド (50mg) 及び0.14mlのN-(3-アミノプロピル)モルホリンを用いて実施した。その粗反応物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-モルホリノプロピルアミノ)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)452(M)⁺。

20

【0 5 2 7】

例130：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミド：

【化 2 1 1】



30

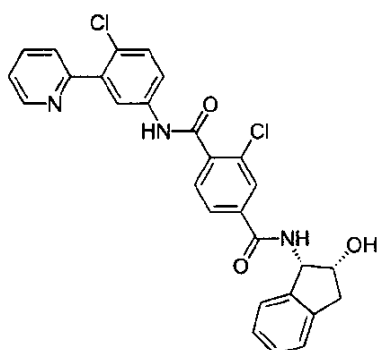
50mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gによりベンゾ-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸にカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルボキサミドを得た。MS(Q1)367(M)⁺。

【0 5 2 8】

40

例131：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)テレフタルアミド：

【化 2 1 2】



10

【0 5 2 9】

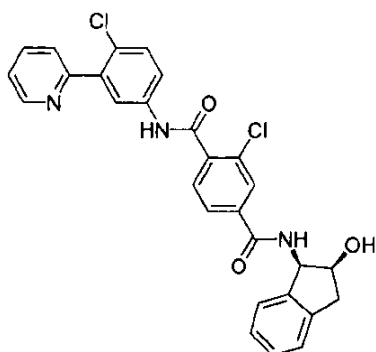
60mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(1S,2R)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-オールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)518.2(M)⁺。

20

【0 5 3 0】

例132：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)テレフタルアミド：

【化 2 1 3】



30

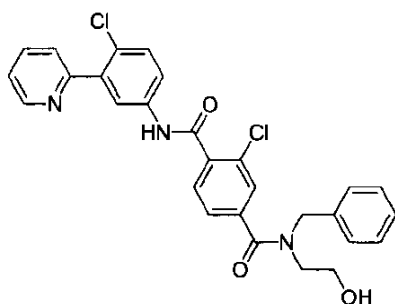
【0 5 3 1】

60mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(1R,2S)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インダン-2-オールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)518.2(M)⁺。

40

例133：N⁴-ベンジル-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシアethyl)テレフタルアミド：

【化 2 1 4】



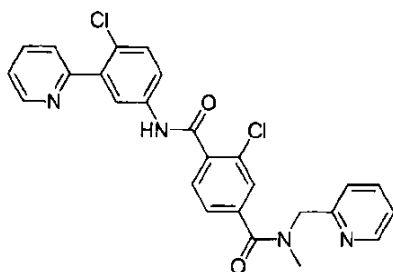
10

40mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-(ベンジルアミノ)エタノールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、 N^4 -ベンジル-2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -(2-ヒドロキシエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)520(M)⁺。

例134：2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -メチル- N^4 -(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミド：

20

【化 2 1 5】



30

【0 5 3 2】

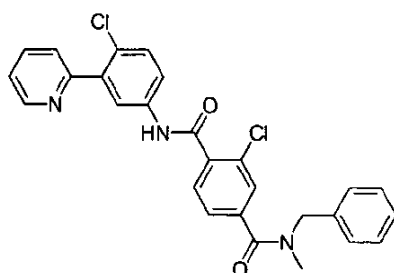
40mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN-メチル-1-(ピリジン-2-イル)メタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -メチル- N^4 -(ピリジン-2-イルメチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)491(M)⁺。

【0 5 3 3】

例135： N^4 -ベンジル-2-クロロ- N^1 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^4 -メチルテレフタルアミド：

40

【化 2 1 6】



10

【0 5 3 4】

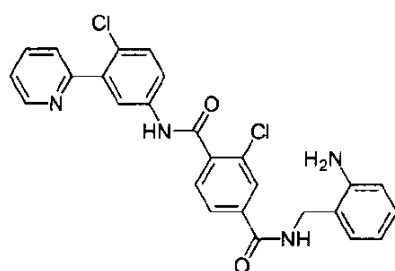
40mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN-メチル-1-フェニルメタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N⁴-ベンジル-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-メチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1) 490.1(M)⁺。

【0 5 3 5】

例136：N⁴-(2-アミノベンジル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

20

【化 2 1 7】



30

【0 5 3 6】

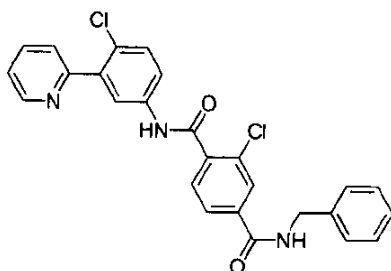
60mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN¹-フェニルエタン-1,2-ジアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N⁴-(2-アミノベンジル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1) 491(M)⁺。

【0 5 3 7】

例137：N⁴-ベンジル-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

40

【化 2 1 8】



10

【0 5 3 8】

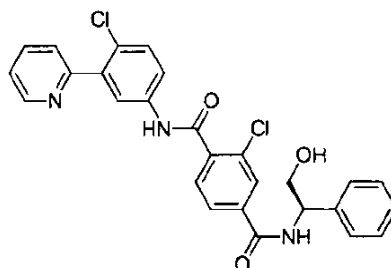
60mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりベンジルアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N⁴-ベンジル-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)476(M)⁺。

【0 5 3 9】

例138：(R)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)テレフタルアミド：

20

【化 2 1 9】



30

【0 5 4 0】

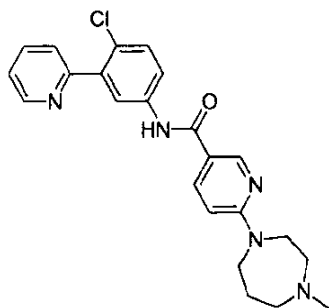
60mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、(R)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)506 (M)⁺。

【0 5 4 1】

例139：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチンアミド：

40

【化 2 2 0】



10

【0 5 4 2】

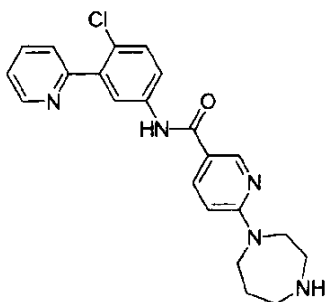
50mの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを、方法Fにより、1-メチル-1,4-ジアゼパンと反応せしめた。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422(M)⁺。

【0 5 4 3】

20

例140：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 2 2 1】



30

【0 5 4 4】

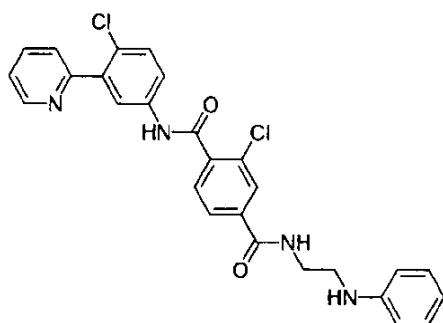
50mの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを、方法Fにより、1,4-ジアゼパンと反応せしめた。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)408(M)⁺。

40

【0 5 4 5】

例141：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(フェニルアミノ)エチル)テレフタルアミド：

【化 2 2 2】



10

【0 5 4 6】

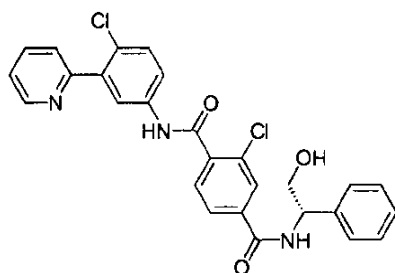
62mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法GによりN¹-フェニルエタン-1,2-ジアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(フェニルアミノ)エチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)505.1(M)⁺。

【0 5 4 7】

例142：(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)テレフタルアミド：

20

【化 2 2 3】



30

【0 5 4 8】

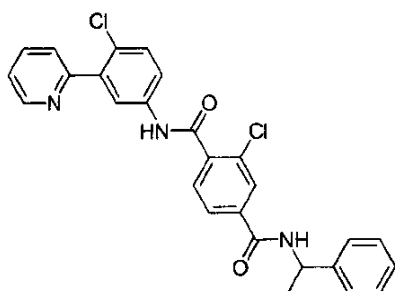
62mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(S)-2-アミノ-2-フェニルエタノールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、(S)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)506(M)⁺。

40

【0 5 4 9】

例143：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-フェニルエチル)テレフタルアミド：

【化 2 2 4】



10

【0 5 5 0】

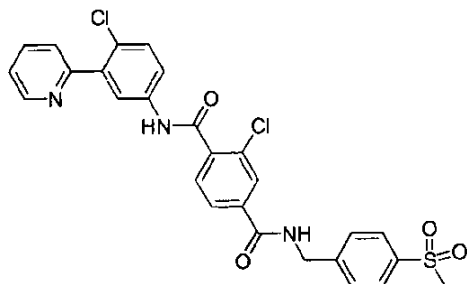
62mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1-フェニルエタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1-フェニルエチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)490.1(M)⁺。

【0 5 5 1】

20

例144：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)テレフタルアミド：

【化 2 2 5】



30

【0 5 5 2】

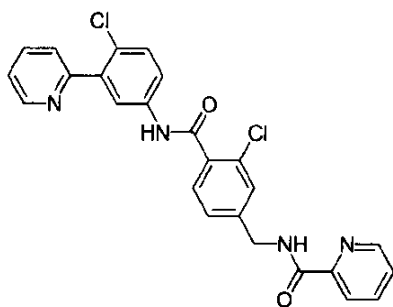
62mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより4-(メチルスルホニル)フェニルメタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)554(M)⁺。

40

【0 5 5 3】

例145：N-(3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピコリンアミド：

【化 2 2 6】



10

75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-2-クロロ安息香酸に方法Gを通してカップリングし、tert-ブチル3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカルバメートを生成した。tert-ブチル3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカルバメートを連続的に、ジオキサン中、4NのHClにより処理し、Boc保護基を除去し、そして4-(アミノメチル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドのHCl塩を形成した。

20

【0 5 5 4】

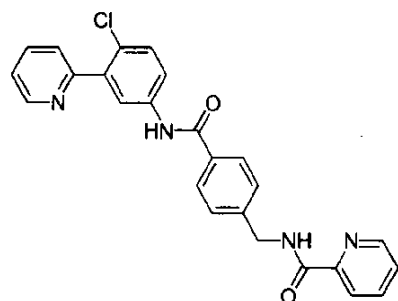
4-(アミノメチル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドの粗HCl塩54mgを、ピコリン酸に方法Gを通してカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピコリンアミドを得た。MS(Q1)477.3(M)⁺。

【0 5 5 5】

例146：N-(4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル)ピコリンアミド：

30

【化 2 2 7】



40

【0 5 5 6】

75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル安息香酸に方法Gを通してカップリングし、tert-ブチル-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカルバメートを生成した。tert-ブチル-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジルカルバメートを連続的に、ジオキサン中、4NのHClにより処理し、Boc保護基を除去し、そして4-(アミノメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリ

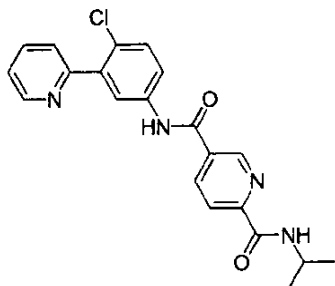
50

ジン-2-イル) フェニル) ベンズアミドのHCl塩を形成した。4-(アミノメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニル) ベンズアミドの粗HCl塩50mgを、ピコリン酸に方法Gを通してカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンジル) ピコリンアミドを得た。MS(Q1)443.3(M)⁺。

【0557】

例147: N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニル)-N²-イソプロピルピリジン-2, 5-ジカルボキサミド:

【化228】



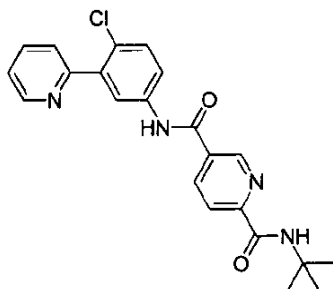
【0558】

250mgの5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸を、イソプロピルアミンに方法Gを通してカップリングした。粗メチル6-(イソプロピルカルバモイル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、227mgの6-(イソプロピルカルバモイル)ニコチン酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより6-(イソプロピルカルバモイル)ニコチン酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N²-イソプロピルピリジン-2, 5-ジカルボキサミドを得た。MS(Q1) 395.1(M)⁺。

【0559】

例148: N²-tert-ブチル-N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド:

【化229】



【0560】

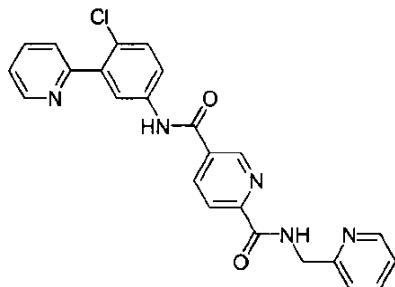
250mgの5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸を、tert-ブチルアミンに方法Gを通してカップリングした。粗メチル6-(tert-ブチルカルバモイル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、250mgの6-(tert-ブチルカルバモイル)ニコチン酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより6-(tert-ブ

チルカルバモイル)ニコチン酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、 N^5 -tert-ブチル- N^5 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミドを得た。MS (Q1) 409(M)⁺。

【0561】

例149： N^5 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^2 -(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミド：

【化230】



10

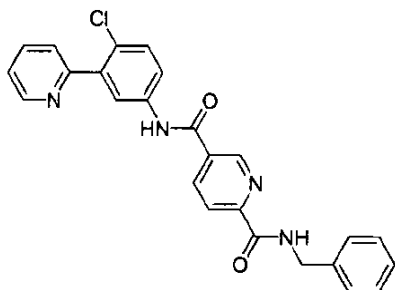
【0562】

250mgの5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸を、ピリジン-2-イルメタンアミンに方法Gを通してカップリングした。粗メチル6-(ピリジン-2-イルメチルカルバモイル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、250mgの6-(ピリジン-2-イルメチルカルバモイル)ニコチン酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより6-(ピリジン-2-イルメチルカルバモイル)ニコチン酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、 N^5 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)- N^2 -(ピリジン-2-イルメチル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミドを得た。MS (Q1) 444.1(M)⁺。

【0563】

例150： N^2 -ベンジル- N^5 -(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミド：

【化231】



40

【0564】

250mgの5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸を、ベンジルアミンに方法Gを通してカップリングした。粗メチル6-(ベンジルカルバモイル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、300mgの6-(ベンジルカルバモイル)ニコチン酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより6-(ベンジルカルバモイル)ニコチン酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、 N^2 -ベンジル-

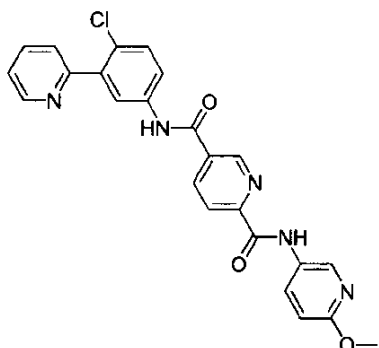
50

N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミドを得た。MS (Q1) 443.1(M)⁺。

【0565】

例151: N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N²-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミド:

【化232】



10

20

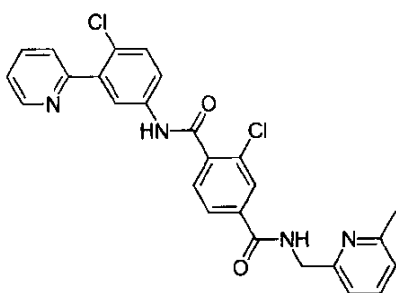
【0566】

250mgの5-(メトキシカルボニル)ピコリン酸を、6-メトキシピリジン-3-アミンに方法Gを通してカップリングした。粗メチル6-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、196mgの6-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)ニコチン酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより6-(6-メトキシピリジン-3-イルカルバモイル)ニコチン酸にカップリングした。粗生成物を再結晶させ、N⁵-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N²-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリジン-2,5-ジカルボキサミドを得た。MS (Q1) 460(M)⁺。

【0567】

例152: 2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)テレフタルアミド:

【化233】



40

【0568】

1.5mlのTHF中、2.5mlのジイソプロピルアゾジカルボキシレートを、無水THF中、250mgの(6-メチルピリジン-2-イル)メタノール、2.8gのトリフェニルホスフィン及び1.6gのイソインドリン-1,3-ジオンの溶液に室温で滴下した。その反応を2時間、攪拌し、そしてTLCによりモニターした。完結後、溶媒を濃縮し、粗材料を、水及びクロロホ

50

ルムにより3度、抽出し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥した。その粗生成物をISCO Cambi-Flashにより精製し、2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンを得た。350mgの2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオンを、EtOH中、440 μ lのヒドラジーン水和物により処理し、そして数時間、還流し、(6-メチルピリジン-2-イル)メタンアミンを得た。

【0569】

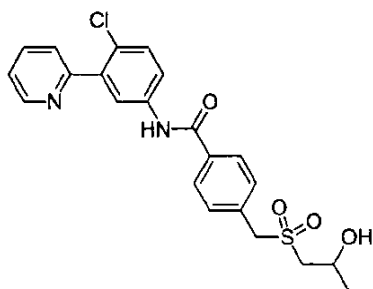
粗(6-メチルピリジン-2-イル)メタンアミンを蒸発し、そして方法Gを通して、50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸に直接カップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)491.1(M)⁺。

10

【0570】

例153: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)ベンズアミド :

【化234】



20

【0571】

1gのメチル4-(ブROMOMETHYL)ベンゾエートと、1-メルカプトプロパン-2-オールとを、方法Qを通して反応せしめた。1gのメチル4-((2-ヒドロキシプロピルチオ)メチル)ベンゾエートを、-78°Cで、DCM中、2gのMCPBAにより酸化し、粗メチル4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)ベンゾエートを形成した。反応物を蒸発し、そしてISCO Cambi-Flashにより精製し、567mgの純粋なメチル4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)ベンゾエートを得、これを経て、方法Mにより加水分解し、328mgの4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)安息香酸を得た。50mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-ヒドロキシプロピルスルホニル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)445.3(M)⁺。

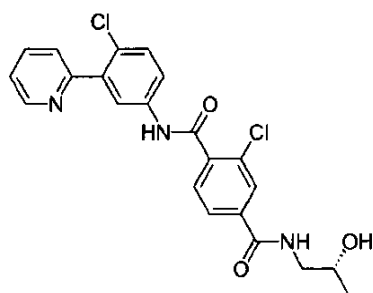
30

40

【0572】

例154: (R)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシプロピル)テレフタルアミド :

【化 2 3 5】



10

【0 5 7 3】

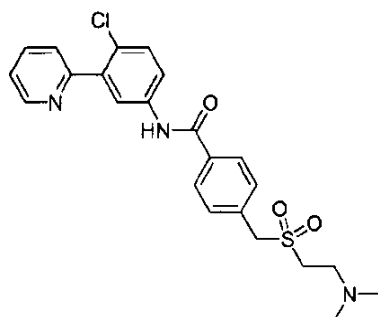
100mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、(R)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-ヒドロキシプロピル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)444.3(M)⁺。

【0 5 7 4】

例155：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニル)メチル)-ベンズアミド：

20

【化 2 3 6】



30

【0 5 7 5】

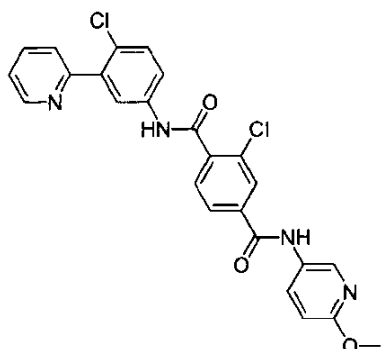
500mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Eを通して4-(ブロモメチル)安息香酸にカップリングした。170mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドと、方法Qを通して2-(ジメチルアミノ)エタンチオール塩酸塩とを反応した。140mgの粗N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-(ジメチルアミン)エチルチオ)メチル)ベンズアミドと、方法Rを通してオキシソンの反応した。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニル)メチル)-ベンズアミドを得た。MS(Q1)458.3(M)⁺。

40

【0 5 7 6】

例156：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-メトキシピリジン-3-イル)テレフタルアミド：

【化 2 3 7】



10

【0 5 7 7】

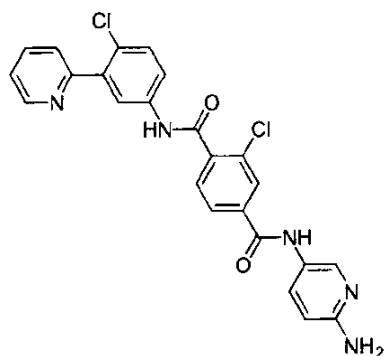
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより6-メトキシピリジン-3-アミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-メトキシピリジン-3-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)493(M)⁺。

20

【0 5 7 8】

例157：N⁴-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミド：

【化 2 3 8】



30

【0 5 7 9】

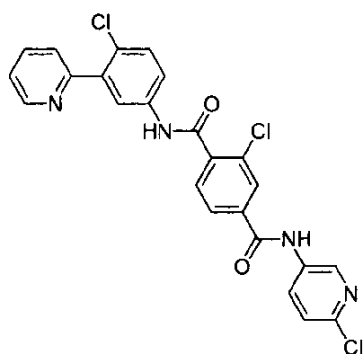
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりピリジン-2,5-ジアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N⁴-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)478(M)⁺。

40

【0 5 8 0】

例158：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-クロロピリジン-3-イル)テレフタルアミド：

【化 2 3 9】



10

【0 5 8 1】

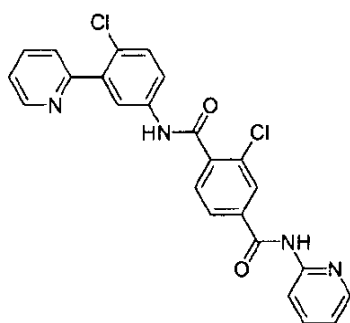
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより6-クロロピリジン-3-アミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(6-クロロピリジン-3-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)497(M)⁺。

20

【0 5 8 2】

例159：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-2-イル)テレフタルアミド：

【化 2 4 0】



30

【0 5 8 3】

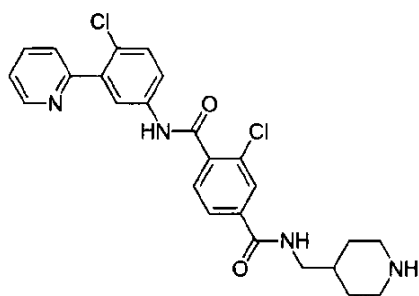
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりピリジン-2-アミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピリジン-2-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)463(M)⁺。

40

【0 5 8 4】

例160：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピペリジン-4-イルメチル)テレフタルアミド：

【化 2 4 1】



10

【0 5 8 5】

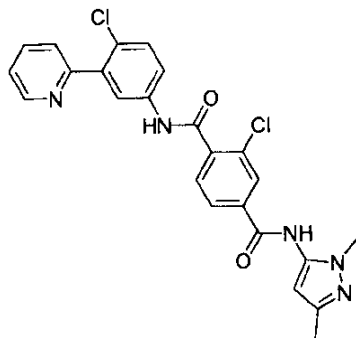
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりピリジン-4-イルメタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(ピペリジン-4-イルメチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)483(M)⁺。

【0 5 8 6】

20

例161：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)テレフタルアミド：

【化 2 4 2】



30

【0 5 8 7】

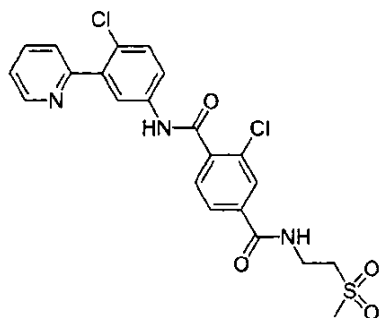
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)480(M)⁺。

40

【0 5 8 8】

例162：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(メチルスルホニル)エチル)テレフタルアミド：

【化 2 4 3】



10

【0 5 8 9】

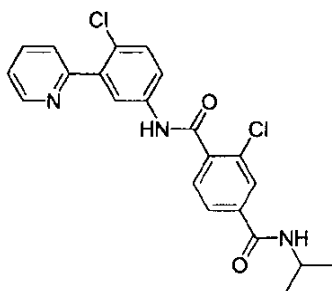
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gにより2-(メチルスルホニル)エタンアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-(2-(メチルスルホニル)エチル)テレフタルアミドを得た。MS(Q1)492(M)⁺。

20

【0 5 9 0】

例163：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-イソプロピルテレフタルアミド：

【化 2 4 4】



30

【0 5 9 1】

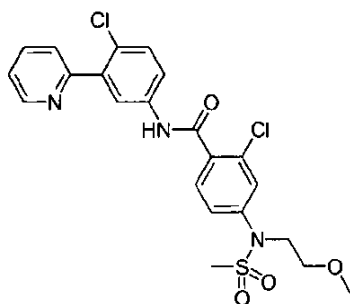
50mgの3-クロロ-4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)安息香酸を、方法Gによりイソプロピルアミンにカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴-イソプロピルテレフタルアミドを得た。MS(Q1)428(M)⁺。

40

【0 5 9 2】

例164：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)ベンズアミド：

【化 2 4 5】



10

【0 5 9 3】

100mlのエタノール中、5gのメチル 2-クロロ-4-ニトロベンゾエートに、20gの塩化第II錫を少しずつ添加した。反応を55℃に加熱し、そして完結まで、TLCによりモニターした。溶媒を濃縮し、そして抽出を酢酸エチル及び水により実施し、そしてTEAにより乳化を還元した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、3.9gのメチル 4-アミノ-2-クロロベンゾエートを得た。1gのメチル 4-アミノ-2-クロロベンゾエートを、485 μ lのピリジンと共にDCMにおいて0℃に冷却し、その後、塩化メタンスルホニルを滴下した。反応を室温に暖め、そして一晩、攪拌した。溶媒を濃縮し、そしてその粗材料を酢酸エチルに溶解し、そして飽和炭酸水素塩溶液及び次にブラインにより抽出した。

20

【0 5 9 4】

粗材料を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、1.54gのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートを得た。107 μ lの1-ブロモ-2-メトキシエタン及び556mgの炭酸セシウムを、DMF中、150mgのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートに添加し、そして室温で16時間、攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル中で飽和炭酸水素塩により2度、及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル 2-クロロ-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)ベンゾエートを得た。

30

【0 5 9 5】

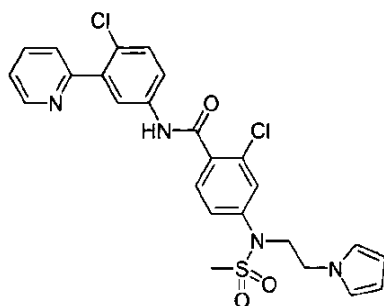
182mgのメチル 2-クロロ-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)ベンゾエートを、方法Mにより加水分解し、169mgの粗 2-クロロ-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)安息香酸を得た。65mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、2-クロロ-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)安息香酸に、方法Gを通してカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-メトキシエチル)メチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)494(M)⁺。

40

【0 5 9 6】

例165：4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド
：

【化 2 4 6】



10

【0 5 9 7】

200 μ lのメチル 1-(2-ブロモエチル)-1H-ピロール及び556mg炭酸セシウムを、DMF中、150mgのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートに添加し、そして室温で16時間、撹拌した。反応混合物を酢酸エチル中で飽和炭酸水素塩により2度、及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル 4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロベンゾエートを得た。230mgのメチル 4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、221mgの粗 4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロ安息香酸を得た。

20

【0 5 9 8】

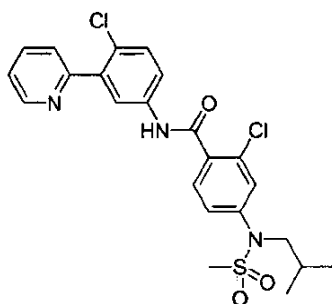
64mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロ安息香酸に、方法Gを通してカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、4-(N-(2-(1H-ピロール-1-イル)エチル)メチルスルホンアミド)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)529(M)⁺。

【0 5 9 9】

例166：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-イソブチルメチルスルホンアミド)ベンズアミド：

30

【化 2 4 7】



40

【0 6 0 0】

175 μ lの1-ヨード-2-メチルプロパン及740mgの炭酸セシウムを、2mlのDMF中、200mgのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートに添加し、そして140℃で30分間、マイクロウェーブ中で撹拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水により2度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてISCO Combi-Flash上で

50

精製し、メチル 2-クロロ-4-(N-イソブチルメチルスルホンアミド)ベンゾエートを得た。120mgのメチル 2-クロロ-4-(N-イソブチルメチルスルホンアミド)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、110mgの粗 2-クロロ-4-(N-イソブチルメチルスルホンアミド)安息香酸を得た。

【0601】

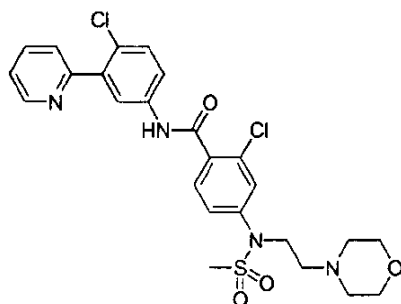
75mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、2-クロロ-4-(N-イソブチルメチルスルホンアミド)安息香酸に、方法Gを通してカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-イソブチルメチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)492(M)⁺。

10

【0602】

例167：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ベンズアミド：

【化248】



20

【0603】

1.2gの 4-(2-クロロエチル)モルホリン及び2.5g炭酸セシウムを、7mlのDMF中、334mgのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートに添加し、そして電子レンジにおいて150℃で30分間、攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水により2度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗メチル 2-クロロ-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ベンゾエートを得た。476mgのメチル 2-クロロ-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、そして逆相HPLCにより精製し、460mgの粗 2-クロロ-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)安息香酸を得た。

30

【0604】

100mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)安息香酸にカップリングした。

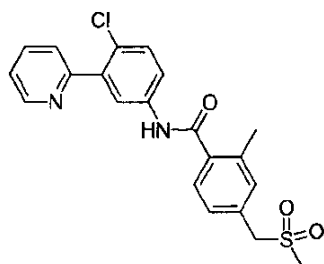
その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-モルホリノエチル)メチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)549(M)⁺。

40

【0605】

例168：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化 2 4 9】



10

【0 6 0 6】

410mgのジメチル 2-メチルテレフタレート、方法Mを通して加水分解し、そしてISCO Combi-Flashにより精製し、4-(メトキシカルボニル)-3-メチル安息香酸を得た。255mgの4-(メトキシカルボニル)-3-メチル安息香酸を、2mlのTHFにおいて0℃に冷却し、その後、THF中、2.6mlの1MのBH₃-THF複合体の溶液を滴下した。続いて、氷浴を除去し、そして反応を、その反応がTLCにより約50%完結で止まるまで、室温で攪拌した。反応を0℃に再冷却し、そしてもう1つの2.6mlのBH₃-THFを滴下し、その後、氷浴を除去した。完結後、反応を0℃に再冷却し、そして3NのHCl滴下により停止した。水性層を酢酸エチルにより2度、抽出し、そして次に有機層を炭酸水素塩溶液及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾエートを得た。220mgのメチル4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルベンゾエートを、5mlのDCMにおいて0℃に冷却し、その後、260mgのトリフェニルホスフィン及び395mgのNBSを添加した。

20

【0 6 0 7】

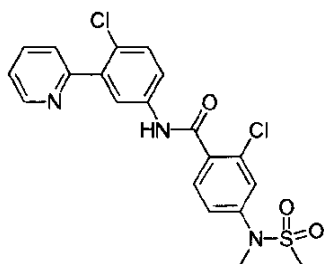
反応を濃縮し、そしてISCO Combi-Flashを通して直接的に精製し、純粋なメチル4-(ブロモメチル)-2-メチルベンゾエートを得た。255mgのメチル4-(ブロモメチル)-2-メチルベンゾエートを、方法Oを通して反応せしめ、メチル2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゾエートを得た。次に、250mgのメチル2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゾエートを、方法Mを通して、45℃への1時間の加熱に基づいて加水分解し、2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)安息香酸を得た。202mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gにより2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)415(M)⁺。

30

【0 6 0 8】

例169：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンズアミド：

【化 2 5 0】



10

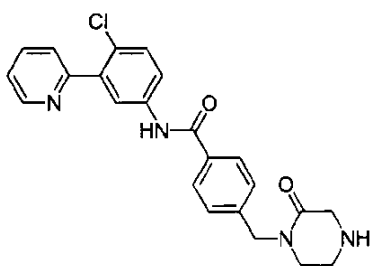
78 μ l のヨードメタン及び447mg炭酸セシウムを、3mlのDMF中、300mgのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートに添加し、室温において16時間、撹拌した。反応混合物を酢酸エチル中で飽和炭酸水素塩により2度、及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗メチル 2-クロロ-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾエートを得た。295mgのメチル 2-クロロ-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、249mgの 2-クロロ-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)安息香酸を得た。100mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して 2-クロロ-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)安息香酸にカップリングした。その粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-メチルメチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)450(M)⁺。

20

【0609】

例170：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド：

【化 2 5 1】



30

【0610】

500mgのメチル 4-(プロモメチル)ベンゾエートを、9mlのDMFにおいて、45℃で、480mgのtert-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート及び1gの炭酸セシウムと反応せしめた。完結後、反応を、酢酸エチル中、飽和炭酸水素塩において2度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、tert-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを得た。613mgのtert-ブチル 4-(4-(メトキシカルボニル)ベンジル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを、方法Mを通して加水分解し、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)安息香酸を得た。200mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)安息香酸にカップリングした。

40

50

【0611】

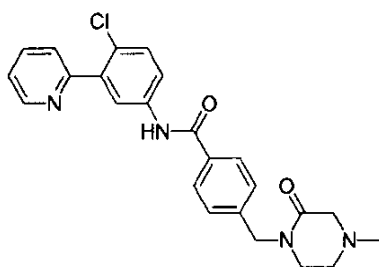
粗生成物を、酢酸エチル中、飽和炭酸水素塩により2度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートを得た。続いて、4NのHClを、粗tert-ブチル4-(4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル)-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレートに添加し、そして濃縮し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミドのHCl塩を得た。反応を逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)421.3(M)⁺。

10

【0612】

例171: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミド:

【化252】



20

【0613】

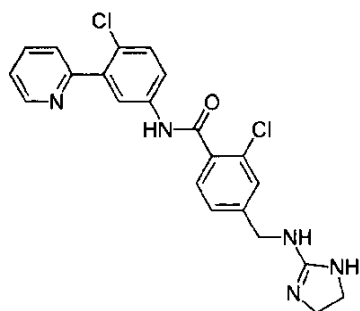
N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミドのHCl塩200mgに、DMF中、2%AcOH1ml中、55mgのパラホルムアルデヒド及び185mgのナトリウムトリアセトキシ硼水素化物を添加した。完結後、反応を、酢酸エチル中、炭酸水素塩及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)435.3(M)⁺。

30

【0614】

例172: 2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミド:

【化 2 5 3】



10

【0 6 1 5】

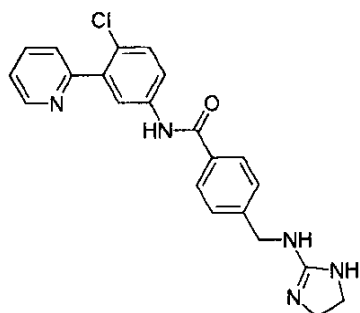
4-(アミノメチル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドの粗HCl塩100mgを、電子レンジにおいて、500 μ lのDMF中、72mgの1-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール及び100 μ lのDIPEAと、150°Cで5分間、反応せしめた。粗生成物を、濃縮乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)440(M)⁺。

20

【0 6 1 6】

例173：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミド：

【化 2 5 4】



30

【0 6 1 7】

4-(アミノメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドの粗HCl塩100mgを、電子レンジにおいて、1mlのDMF中、80mgの1-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール及び110 μ lのDIPEAと、150°Cで5分間、反応せしめた。粗生成物を、濃縮乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)406(M)⁺。

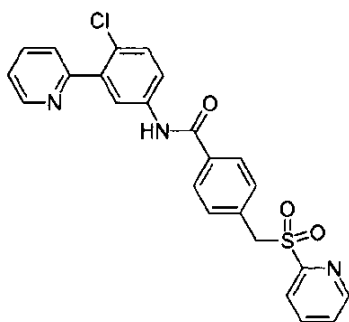
40

【0 6 1 8】

例174：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((ピリジン-2-イルスルホニル)メチル)ベンズアミド：

50

【化 2 5 5】



10

【0 6 1 9】

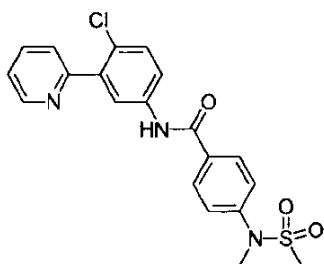
500mgのメチル 4- (プロモメチル) ベンゾエートを、方法Qを通してピリジン-2-チオールと反応した。260mgのメチル 4- ((ピリジン-2-イルチオ) メチル) ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル 4- ((ピリジン-2-イルスルホニル) メチル) ベンゾエートを得た。275mgのメチル 4- ((ピリジン-2-イルスルホニル) メチル) ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、4- ((ピリジン-2-イルスルホニル) メチル) 安息香酸を得た。75mgの 4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) アニリンを、方法Gを通して4- ((ピリジン-2-イルスルホニル) メチル) 安息香酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、純粋なN- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- ((ピリジン-2-イルスルホニル) メチル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)464.1(M)⁺。

20

【0 6 2 0】

例175：N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-メチルメチルスルホンアミド) ベンズアミド：

【化 2 5 6】



30

500mgのメチル 4- (メチルアミノ) ベンゾエートを、270 μlのピリジンと共にDCMにおいて0°Cに冷却し、その後、260 μlの塩化メタンスルホニルを滴下した。反応を室温に暖め、そして一晩、攪拌した。溶媒を濃縮し、そして粗材料を酢酸エチルに溶解し、そして0.1NのNaOH溶液により2度、抽出した。粗材料を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル 4- (N-メチルメチルスルホンアミド) ベンゾエートを得た。698mgのメチル 4- (N-メチルメチルスルホンアミド) ベンゾエートを、方法Mに従って加水分解し、4- (N-メチルスルホンアミド) 安息香酸を得た。100mgの 4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) アニリンを、方法Gを通して、4- (N-メチルメチルスルホンアミド) 安息香酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、純粋なN- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-メチルメチルスルホンアミド) ベンズアミドを得た。MS(Q1)416.3(M)⁺。

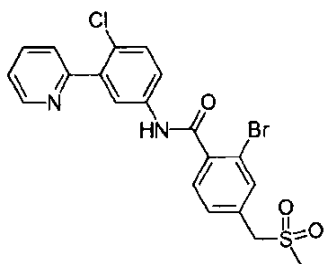
40

50

【0621】

例176：2-ブロモ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化257】



10

【0622】

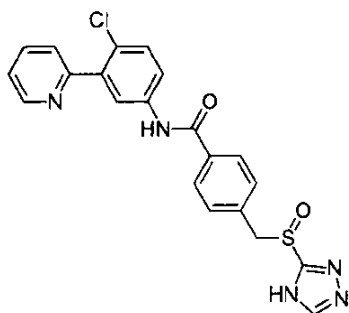
1.2gの2-ブロモ-4-メチル安息香酸を、方法Nを通して臭素化した。100mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Eを通して、160mgの2-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸にカップリングした。213mgの2-ブロモ-4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを方法Oを通して反応し、2-ブロモ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得、これを逆相HPLCにより精製し、2-ブロモ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)481.2(M)⁺。

20

【0623】

例177：4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化258】



30

500mgのメチル4-(ブロモメチル)ベンゾエートを、方法Qを通して4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオールと反応した。542mgのメチル4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)ベンゾエート及びメチル4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)ベンゾエートの約1:9混合物を得た。その混合物467mgを、方法Mを通して加水分解し、4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸を得た。

40

【0624】

4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び

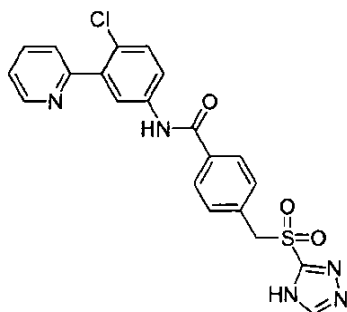
50

4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸の混合物 107mgを、方法Gを通して75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンにカップリングした。その混合物を逆相HPLCにより分離し、4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)438.1(M)⁺。

【0625】

例178：4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化259】



10

20

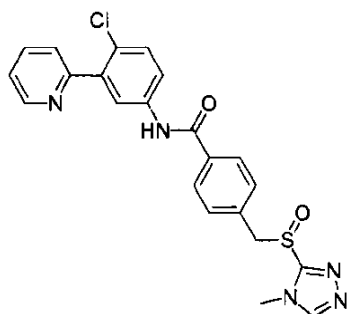
【0626】

4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び 4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸の混合物 107mgを、方法Gを通して75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンにカップリングした。その混合物を逆相HPLCにより分離し、4-((4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)454.3(M)⁺。

【0627】

例179：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)ベンズアミド：

【化260】



30

40

【0628】

500mgのメチル4-(ブロモメチル)ベンゾエートを、方法Qを通して4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオールと反応した。続いて804mgのメチル4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)ベンゾエート及びメチル4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリ

50

アゾール-3-イルスルホニル)メチル)ベンゾエートの約1:9混合物を得た。その混合物740mgを、方法Mを通して加水分解し、4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸を得た。

【0629】

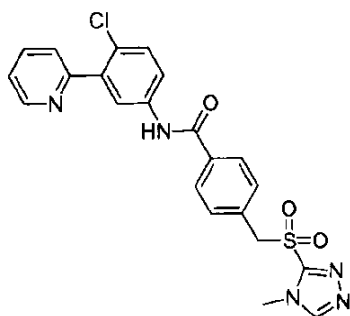
4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸の混合物114mgを、方法Gを通して75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンにカップリングした。その混合物を逆相HPLCにより分離し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)452.3(M)⁺。

10

【0630】

例180: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)ベンズアミド:

【化261】



20

【0631】

4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルフィニル)メチル)安息香酸及び4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)安息香酸の混合物114mgを、方法Gを通して75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンにカップリングした。その混合物を逆相HPLCにより分離し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)468.1(M)⁺。

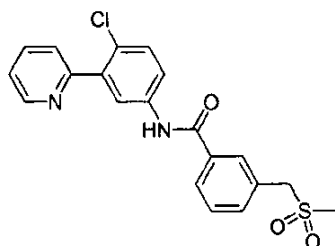
30

【0632】

例181: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド:

40

【化 2 6 2】



10

【0 6 3 3】

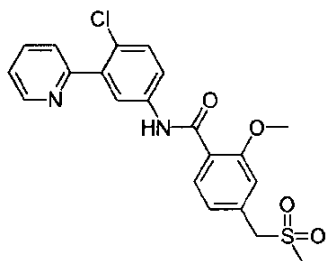
300mgのメチル 3-（プロモメチル）ベンゾエートを、方法Oを通して反応し、メチル 3-（メチルスルホニルメチル）ベンゾエートを得た。230mgのメチル 3-（メチルスルホニルメチル）ベンゾエートを、方法Mを通して反応し、3-（メチルスルホニルメチル）安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して、3-（メチルスルホニルメチル）安息香酸にカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、純粋なN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)401(M)⁺。

20

【0 6 3 4】

例182：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メトキシ-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド：

【化 2 6 3】



30

【0 6 3 5】

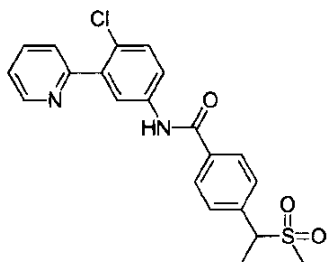
900mgの2-メトキシ-4-メチル安息香酸を、方法Nを通して臭素化し、4-（プロモメチル）-2-メトキシ安息香酸を得た。100mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Eを通して、132mgの4-（プロモメチル）-2-メトキシ安息香酸にカップリングした。211mgの4-（プロモメチル）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メトキシベンズアミドを方法Oを通して反応し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-2-メトキシ-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)431(M)⁺。

40

【0 6 3 6】

例183：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（1-（メチルスルホニル）エチル）ベンズアミド：

【化 2 6 4】



10

【0 6 3 7】

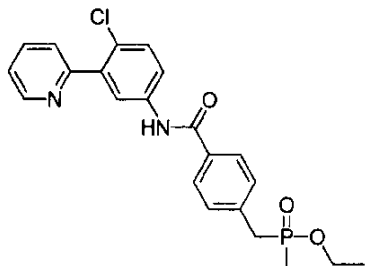
75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Eを通して、93mgの4-(1-ブロモエチル)安息香酸にカップリングした。153mgの4-(1-ブロモエチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを方法0を通して反応し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1-(メチルスルホニル)エチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)415.3(M)⁺。

【0 6 3 8】

20

例184：エチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル(メチル)ホスフィネート：

【化 2 6 5】



30

【0 6 3 9】

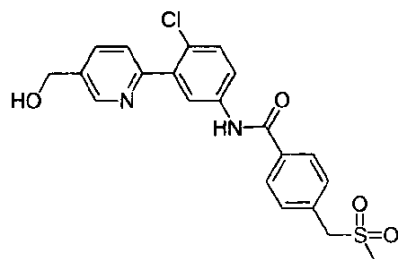
90mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドと、45μlのジエチルメチルホスホニットを、電子レンジにおいて120℃で5分間、反応せしめた。反応物を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なエチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンジル(メチル)ホスフィネートを得た。MS(Q1)429(M)⁺。

40

【0 6 4 0】

例185：N-(4-クロロ-3-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化 2 6 6】



10

【0 6 4 1】

75mlの（5－メチルピリジン－2－イル）臭化第II亜鉛を、方法Bを通して、4gの1－クロロ－2－ヨード－4－ニトロベンゼンと反応した。5mlの硫酸中、935mgの2－（2－クロロ－5－ニトロフェニル）－5－メチルピリジンに、2.25gの酸化クロロ（III）をゆっくり添加し、そしてその反応物を、完結まで、室温で数時間、撹拌した。氷水を添加し、反応を希釈し、そして水性層を酢酸エチルにより3度、抽出した。有機層を組合し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、6－（2－クロロ－5－ニトロフェニル）ニコチン酸を得た。

20

【0 6 4 2】

704mgの6－（2－クロロ－5－ニトロフェニル）ニコチン酸を、20mlのメタノールにおける、ジオキサン中、3.1mlの4NのHClによりエステル化した。反応を濃縮し、そして基本的作業にゆだね、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル6－（2－クロロ－5－ニトロフェニル）ニコチネートを得た。681mgのメチル6－（2－クロロ－5－ニトロフェニル）ニコチネートを、25mlのエタノール中、2.1gの塩化第II錫及び1mlのHClにより処理した。完結後、エタノールを濃縮し、そして反応物を酢酸エチル、水及びTEAにより抽出し、乳化を低めた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗メチル6－（5－アミノ－2－クロロフェニル）ニコチネートを得た。

【0 6 4 3】

30

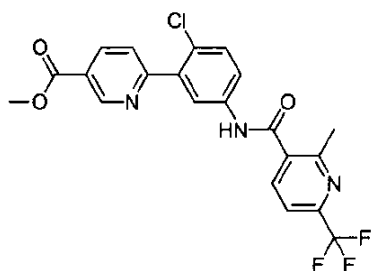
296mgのメチル6－（5－アミノ－2－クロロフェニル）ニコチネートを、方法Gを通して、4－（メチルスルホニルメチル）安息香酸にカップリングした。0℃での20mlのエタノール中、518mgのメチル6－（2－クロロ－5－（4－（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド）フェニル）ニコチネートに、640mgの硼水素化ナトリウムをゆっくり添加した。続いて、この反応を、完結まで1時間、還流し、水により急冷しそして酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN－（4－クロロ－3－（5－（ヒドロキシメチル）ピリジン－2－イル）フェニル）－4－（メチルスルホニルメチル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)431.1(M)⁺。

【0 6 4 4】

40

例186：6－（2－クロロ－5－（2－メチル－6－（トリフルオロメチル）ニコチンアミド）フェニル）ニコチネート：

【化 2 6 7】



10

【0 6 4 5】

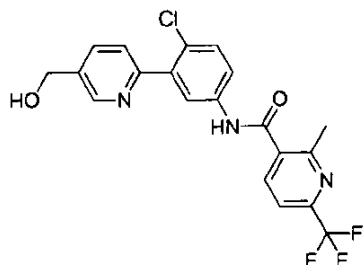
200mgのメチル 6- (5-アミノ-2-クロロフェニル) ニコチネートを、方法Dを通して、255 μ lの2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチノイル塩化物により処理し、そして逆相HPLCにより精製し、6- (2-クロロ-5- (2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド) フェニル) ニコチネートを得た。MS(Q1)450(M)⁺。

【0 6 4 6】

例187：N- (4-クロロ-3- (5- (ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル) フェニル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド：

20

【化 2 6 8】



30

【0 6 4 7】

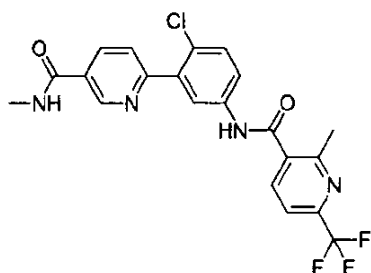
0°Cでの5mlのエタノール中、110mgのメチル 6- (2-クロロ-5- (2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド) フェニル) ニコチネートに、148mgの硼水素化ナトリウムをゆっくり添加した。続いて、この反応を、完結まで1時間、還流し、水により急冷し、そして酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN- (4-クロロ-3- (5- (ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル) フェニル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.1(M)⁺。

40

【0 6 4 8】

例188：N- (4-クロロ-3- (5- (メチルカルバモイル) ピリジン-2-イル) フェニル) -2-メチル-6- (トリフルオロメチル) ニコチンアミド：

【化 2 6 9】



10

【0 6 4 9】

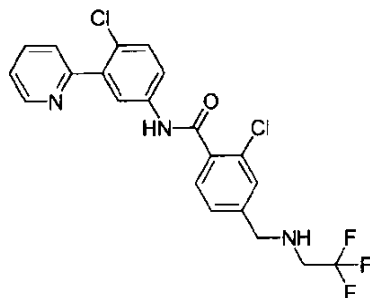
120mgの6-(2-クロロ-5-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)フェニル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解した。112mgの6-(2-クロロ-5-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)フェニル)ニコチン酸を、方法Gを通してメチルアミン塩酸塩にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(5-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)449(M)+。

20

【0 6 5 0】

例189：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)ベンズアミド：

【化 2 7 0】



30

【0 6 5 1】

350mlのDCM中、24.9gの2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸及び2mlの硫酸に、溶媒が飽和されるまで、-78℃でイソブチレンガスを添加し、そして強くキャップをした。室温で数日間、静置し、そして-78℃に再冷却し、その後、キャップを除去した。溶媒を濃縮し、酢酸エチル及び炭酸水素塩により抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、そして濃縮し、31.4gの1-tert-ブチル4-メチル2-クロロテレフタレートを得た。3.35gの1-tert-ブチル4-メチル2-クロロテレフタレートを、方法Mを通して加水分解した。2.5gの4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-クロロテレフタレートを、方法Mを通して加水分解した。2.5gの4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-クロロ安息香酸を、25mlのTHFにおいて0℃に冷却し、その後、THF中、1MのBH₃-THF錯体19.5mlの溶液を滴下した。

40

【0 6 5 2】

続いて、氷浴を除去し、そして反応を、反応がTLCにより約50%完結で停止するまで、室温で攪拌した。反応を0℃に再冷却し、そしてもう1つの19.5mlのBH₃-THFを滴下し、

50

その後、氷浴を除去した。完結後、反応を0℃に再冷却し、そして3NのHCl滴下により急冷した。水性層を酢酸エチルにより2度、抽出し、そして次に、有機層を炭酸水素塩及びブラインにより1度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、tert-ブチル 2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートを得た。564mgのtert-ブチル 2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートを、5mlのDCMにおいて0℃に冷却し、その後、665mgのトリフェニルホスフィン及び417mgのNBSを添加した。反応を濃縮し、そしてISCO Combi-Flashを通して直接的に精製し、純粋なtert-ブチル 2-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートを得た。

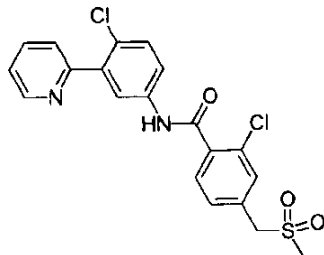
【0653】

147mgのtert-ブチル 4-(ブロモメチル)-2-クロロベンゾエートを、方法Pを通してDMSO中、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミンと反応せしめた。141mgのtert-ブチル 2-クロロ-4-((2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)ベンゾエートを、45℃で、ジオキサン中、4NのHClにより処理し、そして濃縮し、2-クロロ-4-((2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)安息香酸を得た。50mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、75mgの2-クロロ-4-((2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)メチル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、純粋な2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)454.6(M)⁺。

【0654】

例190：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((メチルスルホニルメチル)ベンズアミド)：

【化271】



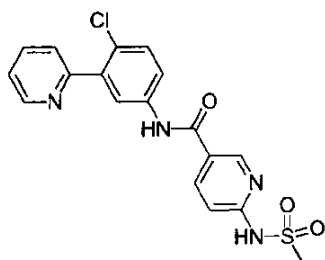
【0655】

3.01gのtert-ブチル 4-(ブロモメチル)-2-クロロベンゾエートを、方法Oを通して反応せしめ、tert-ブチル 2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゾエートを得た。1.2gのtert-ブチル 2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゾエートを、45℃でジオキサン中、10mlの4NのHClにより処理し、そして完結後、濃縮し、粗2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)安息香酸を得た。775mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、1gの2-クロロ-4-(メチルスルホニルメチル)安息香酸に、方法Gを通してカップリングした。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、純粋な2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)435(M)⁺。

【0656】

例191：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホンアミド)ニコチンアミド：

【化 2 7 2】



10

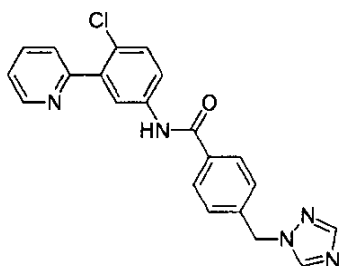
100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを、方法Fを通して、メタンスルホンアミド及び108 μ lの2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリンと反応せしめた。粗反応を濃縮乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホンアミド)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)403(M)⁺。

【0657】

例192：4-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

20

【化 2 7 3】



30

【0658】

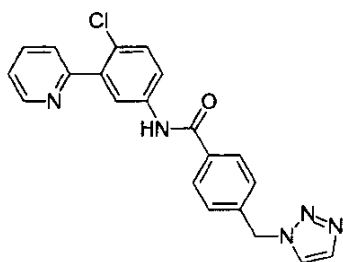
88mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、方法Pを通して45mgの1H-1,2,4-トリアゾールにカップリングした。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、4-((1H-1,2,4-トリアゾール-2-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)390(M)⁺。

【0659】

例193：4-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

40

【化 2 7 4】



10

【0 6 6 0】

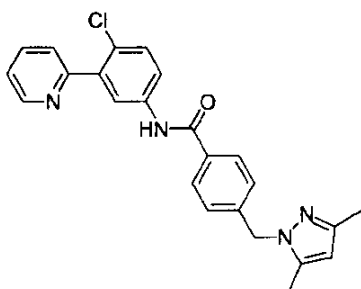
88mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、方法Pを通して40 μ lの1H-1, 2, 3-トリアゾールにカップリングした。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、4-((1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)390.1(M)⁺。

【0 6 6 1】

例194：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンズアミド：

20

【化 2 7 5】



30

【0 6 6 2】

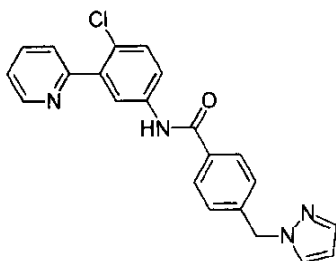
70mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、方法Pを通して50mgの3, 5-ジメチル-1H-ピラゾールにカップリングした。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-((3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)417.3(M)⁺。

40

【0 6 6 3】

例195：4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化 2 7 6】



10

【0 6 6 4】

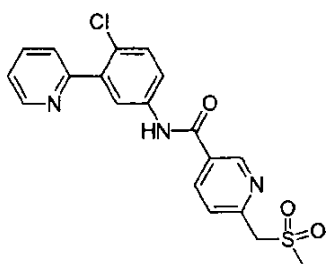
70mgの4-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、方法Pを通して36mgの1H-ピラゾールにカップリングした。反応を蒸発乾燥し、そして逆相HPLCにより精製し、4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)389.3(M)⁺。

【0 6 6 5】

例196：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホニルメチル)ニコチンアミド：

20

【化 2 7 7】



30

【0 6 6 6】

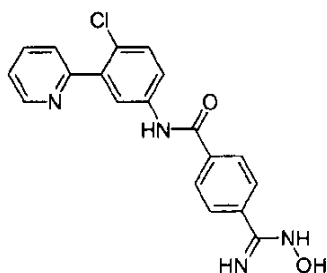
1.2gの6-メチルニコチン酸を、方法Nを通して臭素化し、6-(ブロモメチル)ニコチン酸を得た。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、87mgの6-(ブロモメチル)ニコチン酸に、方法Eを通してカップリングした。145mgの6-(ブロモメチル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを、方法Oを通して反応せしめ、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホニルメチル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)402(M)⁺。

40

【0 6 6 7】

例197：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-ヒドロキシカルバミミドイル)ベンズアミド：

【化 2 7 8】



10

【0 6 6 8】

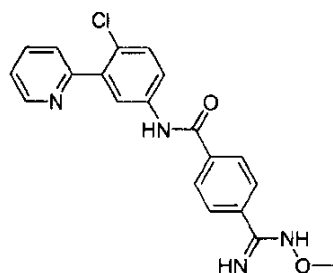
240mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して207mgの4-シアノ安息香酸にカップリングした。10mlのエタノール中、445mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミド及び2.5mlのDIPEAに、793mgのヒドロキシカルバミン塩酸塩を添加し、そして反応の完結まで、60℃に加熱した。続いて、溶媒を蒸発し、酢酸エチル中、水により2度、抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗生成物を逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)367.4(M)⁺。

20

【0 6 6 9】

例198：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-メトキシカルバミドイル)ベンズアミド：

【化 2 7 9】



30

【0 6 7 0】

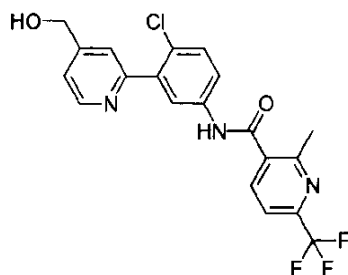
100mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-ヒドロキシカルバミドイル)ベンズアミドを、1.5mlのジオキサンにおいて0℃に冷却した。5mlの2NのNaOHをゆっくり添加し、続いて33μlのジメチルスルフェートを滴下した。氷浴を除去し、そして反応を室温で1時間、攪拌した。続いて、反応物を蒸発し、そして酢酸エチル中、水により2度、抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、そして濃縮し、純粋なN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-メトキシカルバミドイル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)381(M)⁻。

40

【0 6 7 1】

例199：N-(4-クロロ-3-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド：

【化 2 8 0】



10

【0 6 7 2】

75mlの(4-メチルピリジン-2-イル)臭化第II亜鉛を、方法Bを通して、4gの1-クロロ-2-ヨード-4-ニトロベンゼンと反応した。1.5mlの硫酸中、300mgの2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-4-メチルピリジンに、362mgの酸化クロロ(III)をゆっくり添加し、そしてその反応物を、完結まで、室温で数時間、攪拌した。氷水を添加し、反応を希釈し、そして水性層を酢酸エチルにより3度、抽出した。有機層を組合し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)イソニコチン酸を得た。300mgの2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)イソニコチン酸を、10mlのメタノールにおける、ジオキサン中、750 μ lの4NのHClにより55℃で16時間エステル化した。

20

【0 6 7 3】

反応を濃縮し、そして基本的作業にゆだね、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)イソニコチネートを得た。259mgのメチル2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)イソニコチネートを、10mlのエタノール中、200mgの塩化第II錫及び500 μ lのHClにより処理した。完結後、エタノールを濃縮し、そして反応物を酢酸エチル、水及びTEAにより抽出し、乳化を低めた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、粗メチル2-(5-アミノ-2-クロロフェニル)イソニコチネートを得た。240mgのメチルメチル2-(5-アミノ-2-クロロフェニル)イソニコチネートを、方法Dを通して、204 μ lの2-メチル-6-(トリフルオロメチル)塩化ニコチノイルにより処理した。

30

【0 6 7 4】

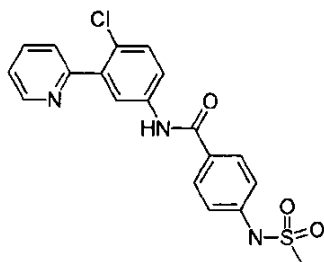
0℃での5mlのエタノール中、100mgのメチル2-(2-クロロ-5-(2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)フェニル)イソニコチネートに、135mgの硼水素化ナトリウムをゆっくり添加した。続いて、この反応を、完結まで1時間、還流し、水により急冷しそして酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして逆相HPLCにより精製し、純粋なN-(4-クロロ-3-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.1(M)⁺。

40

【0 6 7 5】

例200：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルアミド)ベンズアミド：

【化 2 8 1】



10

【0 6 7 6】

300mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、270mgの4-ニトロ安息香酸にカップリングした。10mlのエタノール中、2.5mlのHClにおける520mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-ニトロベンズアミドに、1.3gの塩化第II錫を添加し、そして55℃で攪拌した。完結後、反応を濃縮し、そしてTEAと共に水中、酢酸エチルにより抽出し、乳化を低めた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。100mgの4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、500 μ lのDCM中、30 μ lの塩化メタン

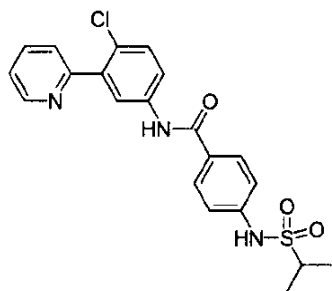
20

スルホニル及び90 μ lのDIPEAと反応した。反応混合物を蒸発し、基本作業条件にゆだね、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)402(M)⁺。

【0 6 7 7】

例201：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1-メチルエチルスルホンアミド)ベンズアミド：

【化 2 8 2】



30

【0 6 7 8】

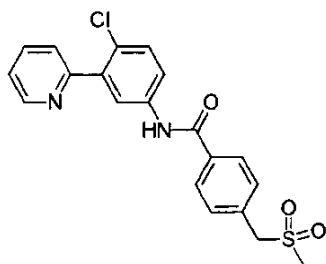
151mgの4-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、500 μ lのDCM中、105 μ lのプロパン-2-塩化スルホニル及び205 μ lのDIPEAと反応した。反応混合物を蒸発し、基本作業条件にゆだね、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1-メチルエチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)430(M)⁺。

40

【0 6 7 9】

例202：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化 2 8 3】



10

【0 6 8 0】

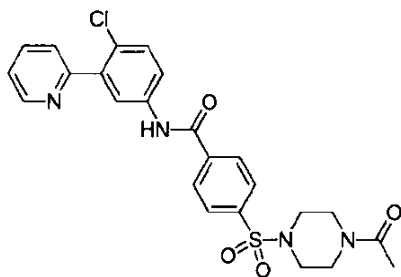
1gのメチル 4-(ブロモメチル)ベンゾエートを、方法Oを通して反応した。2.77gのメチル 4-(メチルスルホニルメチル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解した。1gの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して1.15gの4-(メチルスルホニルメチル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を基本作業にゆだね、そして1:1の比のイソプロピルアセテート:エーテルにより再結晶化し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)401(M)⁺。

20

【0 6 8 1】

例203: 4-(4-アセチルピペラジン-1-イルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド:

【化 2 8 4】



30

【0 6 8 2】

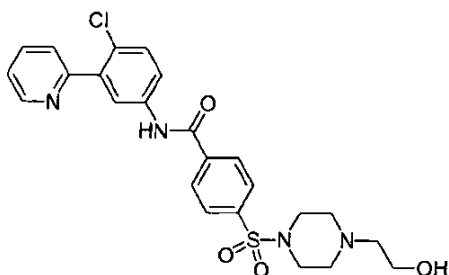
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、646μlの1-(ピペラジン-1-イル)エタノンと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、125mgの4-(4-アセチルピペラジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、4-(4-アセチルピペラジン-1-イルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)499.4(M)⁺。

40

【0 6 8 3】

例204: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド:

【化 2 8 5】



10

【0 6 8 4】

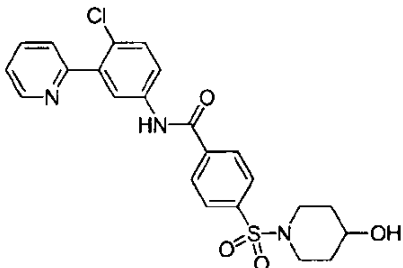
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、615 μ lの2-(ピペラジン-1-イル)エタノールと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、125mgの4-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)501.3(M)⁺。

【0 6 8 5】

20

例205：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド：

【化 2 8 6】



30

【0 6 8 6】

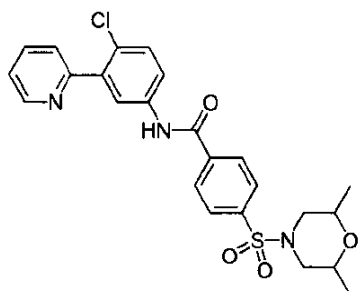
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、506 μ lのピペリジン-4-オールと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、114mgの4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)472.3(M)⁺。

40

【0 6 8 7】

例206：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2,6-ジメチルモルホリノスルホニル)ベンズアミド：

【化 2 8 7】



10

【0 6 8 8】

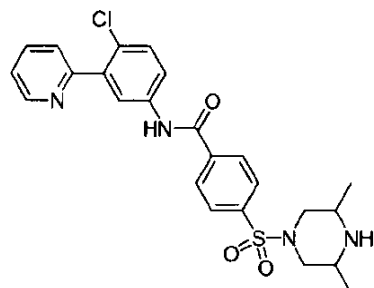
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、616 μ lの2,6-ジメチルモルホリンと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、120mgの4-(2,6-ジメチルモルホリノスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2,6-ジメチルモルホリノスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)486.3(M)⁺。

20

【0 6 8 9】

例207：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド：

【化 2 8 8】



30

【0 6 9 0】

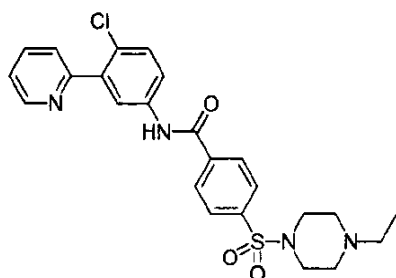
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、570mgの2,6-ジメチルピペラジンと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、119mgの4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)485.4(M)⁺。

40

【0 6 9 1】

例208：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド：

【化 2 8 9】



10

【0 6 9 2】

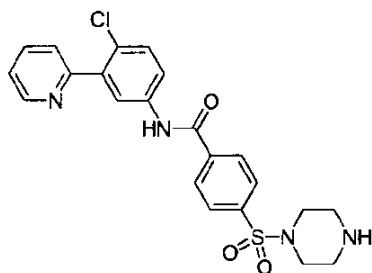
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して、570mgの1-エチルピペラジンと反応した。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)を得た。MS(Q1)485(M)⁺。

【0 6 9 3】

20

例209：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミド：

【化 2 9 0】



30

【0 6 9 4】

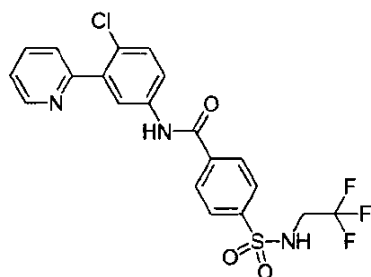
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して931mgのtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートと反応せしめた。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して150mgの4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルスルホニル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を基本作業にゆだね、TFAにより処理し、Boc基を除去し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペラジン-1-イルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)457.1(M)⁺。

40

【0 6 9 5】

例210：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)ベンズアミド：

【化 2 9 1】



10

【0 6 9 6】

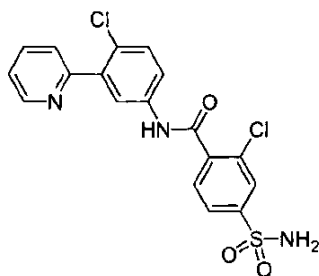
1gの4-(クロロスルホニル)安息香酸を、方法Hを通して500 μ lの2,2,2-トリフルオロエタナミンと反応せしめた。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して92mgの4-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)安息香酸にカップリングし、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)470(M)⁺。

20

【0 6 9 7】

例211：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-スルファモイルベンズアミド：

【化 2 9 2】



30

【0 6 9 8】

13mlの水、818mgの亜硝酸ナトリウムの溶液を、0℃で5mlのHCl及び15mlのAcOH中、2gのメチル4-アミノ-2-クロロベンゾエーの溶液に滴下した。反応を氷浴から除き、そして室温で15分間、攪拌した。同時に、1mlの水、460mgの塩化第II銅二水和物の溶液を、0℃で10mlのAcOH中、二酸化硫黄ガスの飽和溶液に添加した。塩化第II銅及び二酸化硫黄ガスを含む、冷却された溶液を、亜硝酸ナトリウムを含む、再冷却された初期溶液にゆっくり添加した。反応を室温に暖め、そしてガスが発生しなくなるまで、攪拌した。反応物をセライトを通して濾過し、そして黄-オレンジ色の固形物が粉碎されるまで、攪拌された氷水のビーカー中に注いだ。氷水溶液を、ブフナー漏斗を通して濾過し、メチル2-クロロ-4-(クロロスルホニル)ベンゾエート沈殿物を集め、そして真空下で24時間、乾燥した。

40

【0 6 9 9】

1gのメチル2-クロロ-4-(クロロスルホニル)ベンゾエートを、メタノール中、アンモニアの2M溶液2ml及び5mlのメタノール中、970 μ lのDIPEAの溶液に添加した。完結後

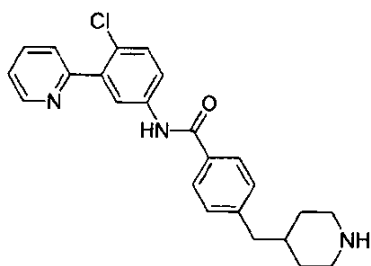
50

、反応を濃縮し、飽和炭酸水素塩により2度、抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し、そして濃縮し、メチル 2-クロロ-4-スルファモイルベンゾエートを得た。77mgのメチル 2-クロロ-4-スルファモイルベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、粗 2-クロロ-4-スルファモイル安息香酸を得た。75mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、91mgの粗 2-クロロ-4-スルファモイル安息香酸にカップリングした。その粗生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-スルファモイルベンズアミドを得た。MS(Q1)422(M)⁺。

【0700】

例212：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミド：

【化293】



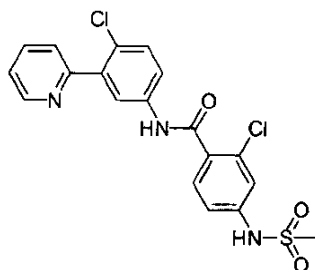
【0701】

75mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して125mgの 4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル安息香酸にカップリングした。粗生成物を、ジオキサン中、4NのHClにより処理し、蒸発し、そして逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)406.1(M)⁺。

【0702】

例213：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホンアミド)ベンズアミド：

【化294】



【0703】

4.2gのメチル 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解した。1gの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを1.35gの 2-クロロ-4-(メチルスルホンアミド)安息香酸に方法Gを通してカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-

10

20

30

40

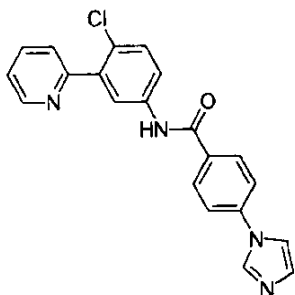
50

2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホンアミド)ベンズアミドを得た。MS(Q1)436.1(M)⁺。

【0704】

例214：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアミド：

【化295】



10

【0705】

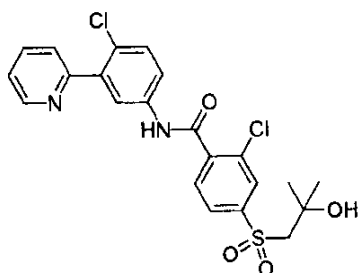
75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して78mgの4-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸にカップリングした。粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)375.3(M)⁺。

20

【0706】

例215：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)ベンズアミド：

【化296】



30

【0707】

8gのメチル-4-アミノ-2-クロロベンゾエートを、16mlのメタノール、8mlの水及び8mlの濃塩酸に溶解し、そして次に0℃に冷却した。15mlの水中、3.9gの亜硝酸ナトリウムの溶液を30分間にわたって滴下した。反応を0℃で、さらに1時間、攪拌した。冷ジアゾネート化混合物を、50~60℃で、10mlの水中、13.8gのカリウムエチルキサントゲン酸塩の溶液に添加した。反応を65℃に2時間、加熱し、そして完結まで、TLCによりモニターした。その混合物を25℃に冷却し、そして酢酸エチルにより抽出した。組合された有機抽出物をブラインにより洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、メチル2-クロロ-4-(エトキシカルボノチオイルチオ)ベンゾエートを得た。20mlの水中、2.6gの水酸化ナトリウムの溶液を、40mlのエタノール中、5.9gのメチル2-クロロ-4-(エトキ

40

50

シカルボノチオイルチオ) ベンゾエートに添加した。

【0708】

その反応混合物を70℃に1時間、加熱した。完結後、その混合物を25℃に冷却し、そして次に10NのHClの添加によりpH3に酸性化した。固形物を濾過し、そして水により洗浄し、2-クロロ-4-メルカプト安息香酸を得た。40mlの5%硫酸-メタノール中、3.8gの2-クロロ-4-メルカプト安息香酸を、窒素雰囲気下で3時間、還流した。反応混合物の濃縮の後、10mlの水を添加し、そして得られる混合物を、炭酸水素ナトリウムによりアルカリ性にし、そして酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発し、メチル2-クロロ-4-メルカプトベンゾエートを得た。80mgの酸化イソブチレンを、S方法を通してメチル2-クロロ-4-メルカプトベンゾエートと反応し、メチル2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)ベンゾエートを得た。

10

【0709】

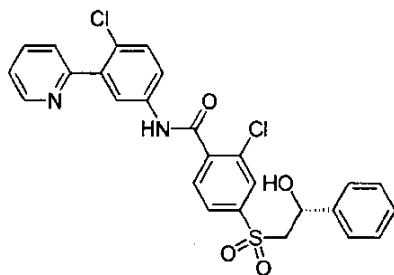
190mgのメチル2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)安息香酸を得た。160mgの2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)479.1(M)⁺。

20

【0710】

例216: (R)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチルスルホニル)ベンズアミド:

【化297】



30

【0711】

150mgの(R)-酸化スチレンを、方法Sを通して、メチル2-クロロ-4-メルカプトベンゾエートと反応し、(R)-メチル2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ)ベンゾエートを得た。190mgの(R)-メチル2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(R)-2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ)安息香酸を得た。170mgの(R)-2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、(R)-2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、(R)-2-クロロ-4-(2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、(R)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2

40

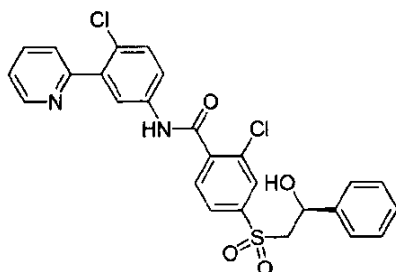
50

ーヒドロキシー２－フェニルエチルスルホニル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)527.2(M)⁺。

【０７１２】

例217： (S)－２－クロロ－N－（４－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルスルホニル）ベンズアミド：

【化２９８】



10

【０７１３】

119mgの (S)－酸化スチレンを、方法Sを通して、メチル２－クロロ－４－メルカプトベンゾエートと反応し、(S)－メチル２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルチオ）ベンゾエートを得た。230mgの (S)－メチル２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルチオ）ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(S)－２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルチオ）安息香酸を得た。180mgの (S)－２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、(S)－２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルスルホニル）安息香酸を得た。60mgの ４－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アニリンを、方法Gを通して、(S)－２－クロロ－４－（２－（ヒドロキシ－２－フェニルエチルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、(S)－２－クロロ－N－（４－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)527.0(M)⁺。

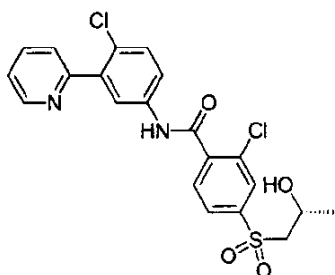
20

30

【０７１４】

例218： (R)－２－クロロ－N－（４－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）フェニル）－４－（２－ヒドロキシプロピルスルホニル）ベンズアミド：

【化２９９】



40

【０７１５】

140mgの (R)－酸化プロピレンを、方法Sを通して、メチル２－クロロ－４－メルカプ

50

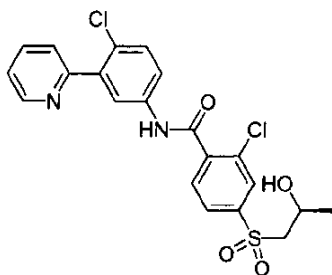
トベンゾエートと反応し、(R)－メチル2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを得た。435mgの(R)－メチル2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(R)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を得た。403mgの(R)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、(R)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。298mgの4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)アニリンを、方法Gを通して、(R)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、(R)－2－クロロ－N－(4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)フェニル)－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)465.1(M)⁺。

10

【0716】

例219：(S)－2－クロロ－N－(4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)フェニル)－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミド：

【化300】



20

【0717】

86mgの(S)－酸化プロピレンを、方法Sを通して、メチル2－クロロ－4－メルカプトベンゾエートと反応し、(S)－メチル2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを得た。275mgの(S)－メチル2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(S)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を得た。220mgの(S)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、(S)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。70mgの4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)アニリンを、方法Gを通して、(S)－2－クロロ－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、(S)－2－クロロ－N－(4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)フェニル)－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)465.0(M)⁺。

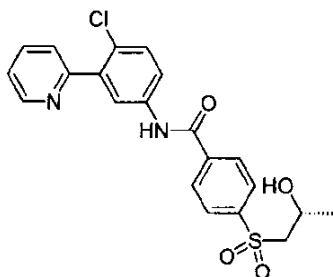
30

【0718】

例220：(R)－N－(4－クロロ－3－(ピリジン－2－イル)フェニル)－4－(2－ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミド：

40

【化 3 0 1】



10

【0 7 1 9】

100mgの(R)-酸化プロピレンを、方法Sを通して、メチル4-メルカプトベンゾエートと反応し、(R)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを得た。169mgの(R)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、(R)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンゾエートを得た。179mgの(R)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(R)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。45mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、(R)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)431.2(M)⁺。

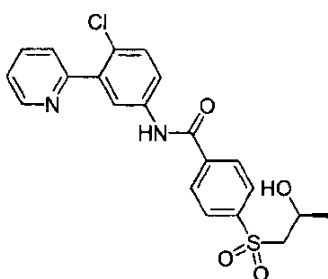
20

【0 7 2 0】

例221：(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミド：

【化 3 0 2】

30



40

【0 7 2 1】

150mgの(S)-酸化プロピレンを、方法Sを通して、メチル4-メルカプトベンゾエートと反応し、(S)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを得た。650mgの(S)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、(S)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンゾエートを得た。350mgの(S)-メチル4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、(S)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。45mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、(S)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成

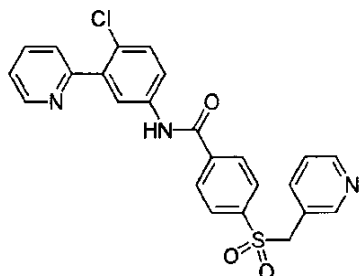
50

物を逆相HPLCにより精製し、(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)431.3(M)⁺。

【0722】

例222： N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)ベンズアミド：

【化303】



10

【0723】

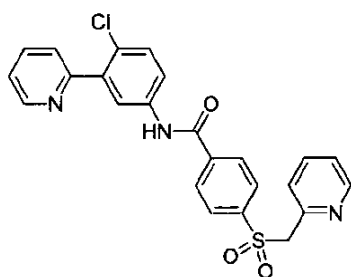
1gの3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素を、方法Qを通してメチル4-メルカプトベンゾエートと反応し、メチル4-(ピリジン-3-イルメチルチオ)ベンゾエートを得た。980mgのメチル4-(ピリジン-3-イルメチルチオ)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)ベンゾエートを得た。760mgのメチル4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)464.1(M)⁺。

20

【0724】

例223： N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチルスルホニル)ベンズアミド：

【化304】



40

【0725】

1gの2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素を、方法Qを通してメチル4-メルカプトベンゾエートと反応し、メチル4-(ピリジン-2-イルメチルチオ)ベンゾエートを得た。500mgのメチル4-(ピリジン-2-イルメチルチオ)ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル4-(ピリジン-2-イルメチルスルホニル)ベンゾエートを得た。47

50

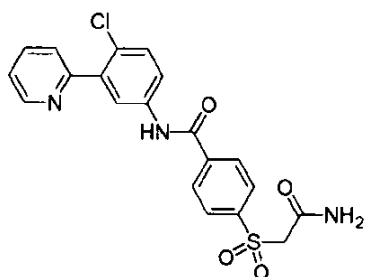
0mgのメチル 4-（ピリジン-2-イルメチルスルホニル）ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、メチル 4-（ピリジン-2-イルメチルスルホニル）安息香酸を得た。70 mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して4-（ピリジン-2-イルメチルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（ピリジン-2-イルメチルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)464.1(M)⁺。

【0726】

例224： 4-（2-アミノ-2-オキシエチルスルホニル）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミド：

【化305】

10



20

【0727】

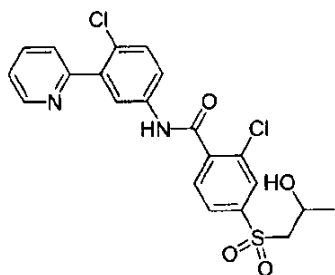
2.5gの2-ブロモアセトアミドを、方法Qを通してメチル 4-メルカプトベンゾエートと反応し、メチル 4-（2-アミノ-2-オキシエチルチオ）ベンゾエートを得た。2.6gのメチル 4-（2-アミノ-2-オキシエチルチオ）ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、メチル 4-（2-アミノ-2-オキシエチルスルホニル）ベンゾエートを得た。1 gのメチル 4-（2-アミノ-2-オキシエチルスルホニル）ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、4-（2-アミノ-2-オキシエチルスルホニル）安息香酸を得た。15 0mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して4-（2-アミ

30

【0728】

例225： 2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシプロピルスルホニル）ベンズアミド：

【化306】



40

【0729】

2gの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して1-メルカプト-2

50

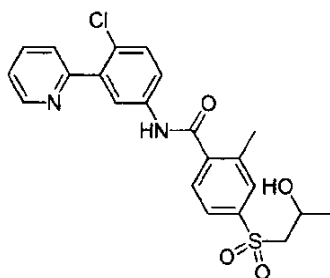
ープロパノールと反応し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾニトリルを得た。2.5gの2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を得た。2.1gの2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。70mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)465.2(M)⁺。

10

【0730】

例226：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-メチルベンズアミド：

【化307】



20

【0731】

2gの4-ブロモ-2-メチルベンゾニトリルを、方法Qを通して1-メルカプト-2-プロパノールと反応し、4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メチルベンゾニトリルを得た。950mgの4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メチルベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メチル安息香酸を得た。1.0gの4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)-2-メチル安息香酸を、方法Rを通して反応し、4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-メチル安息香酸を得た。100mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-メチル安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-メチルベンズアミドを得た。MS(Q1)445.3(M)⁺。

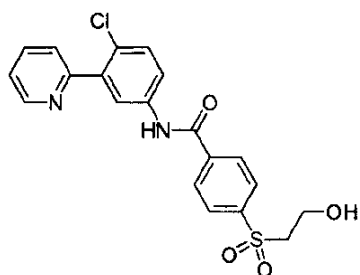
30

【0732】

例227：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ベンズアミド：

40

【化 3 0 8】



10

【0 7 3 3】

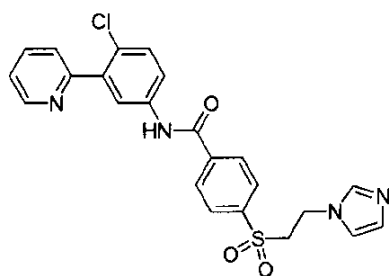
5gの4-フルオロベンゾニトリルを、方法Qを通して2-メルカプトエタノール共に使用し、4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ベンゾニトリルを得た。900mgの4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-ヒドロキシエチルチオ)安息香酸を得た。1.0gの4-(2-ヒドロキシエチルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)安息香酸を得た。80mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)417.0(M)⁺。

20

【0 7 3 4】

例228：4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化 3 0 9】



30

【0 7 3 5】

4gの4-(2-ヒドロキシエチルチオ)ベンゾニトリルを、方法Rを通して反応し、4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ベンゾニトリルを得た。3.0gのトリフェニルホスフィン、0℃で、ジクロロメタン中、2gの4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ベンゾニトリル及び4.7gの四臭化炭素の溶液に添加した。この反応混合物を室温に暖め、そして1時間、攪拌した。その混合物をジクロロメタンにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー(0~70%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、4-(2-ブロモエチルスルホニル)ベンゾニトリルを得た。

40

【0 7 3 6】

250mgの4-(2-ブロモエチルスルホニル)ベンゾニトリルを、イミダゾールと共に

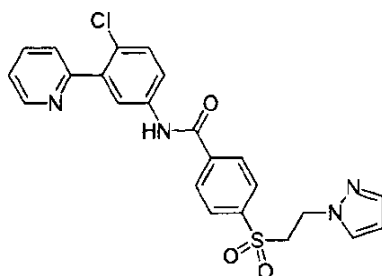
50

方法Pに使用し、4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)ベンゾニトリルを得た。300mgの4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)467.1(M)⁺。

【0737】

例229：4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化310】



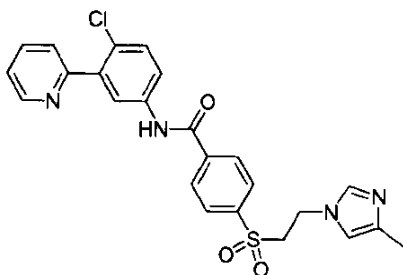
【0738】

250mgの4-(2-ブロモエチルスルホニル)ベンゾニトリルを、ピラゾールと共に方法Pに使用し、4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)ベンゾニトリルを得た。300mgの4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)467.0(M)⁺。

【0739】

例230：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エチルスルホニル)ベンズアミド：

【化311】



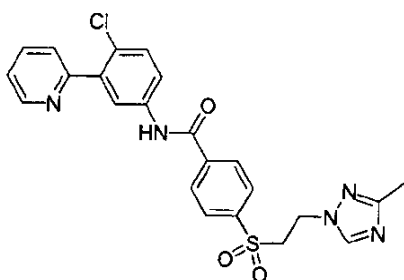
270mgの4-(2-ブロモエチルスルホニル)ベンゾニトリルを、4-メチルイミダゾールと共に方法Pに使用し、4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エ

チルスルホニル) ベンゾニトリルを得た。320mgの4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチルスルホニル) 安息香酸を得た。70mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) アニリンを、方法Gを通して、4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチルスルホニル) 安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニル)-4-(2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)481.0(M)⁺。

【0740】

例231: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニル)-4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンズアミド:

【化312】



【0741】

100mlのピリジン中、10gのチオセミカルバジドの攪拌懸濁液に、7.8mlの塩化アセチルを0℃でゆっくり添加した。温度は添加を通して維持された(0℃~4℃)。反応混合物を室温に暖め、そして16時間、攪拌した。蒸発により、1-アセチルチオセミカルバジドを得た。粗1-アセチルチオセミカルバジドを、70mlのメタノール及び12gのナトリウムメトキシドに溶解し、そして10時間、還流した。溶媒を除去し、そして残渣を水に溶解し、次に1NのHClの添加によりpH2に酸性化した。得られる固形物を濾過し、そして水により洗浄し、3-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-チオールを得た。1gの3-メチル-1,2,4-トリアゾール-5-チオールを、0℃で、3mlの硝酸及び6mlの水中、61mgの亜硝酸ナトリウムの溶液に添加した。

【0742】

反応混合物を0℃で1時間、攪拌し、そして飽和炭酸ナトリウムにより塩基性化し、そして濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、そして濾過した。濾液を蒸発し、3-メチル-1,2,4-トリアゾールを得た。230mgの4-(2-ブロモエチルスルホニル) ベンゾニトリルを、3-メチル-1,2,4-トリアゾールと共に方法Pに使用し、4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンゾニトリルを得た。310mgの4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) 安息香酸を得た。

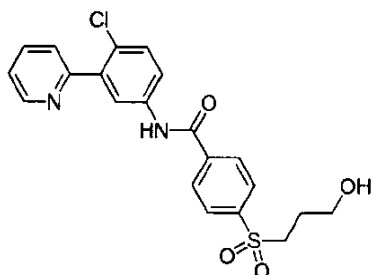
【0743】

60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) アニリンを、4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) 安息香酸に方法Gを通してカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) フェニル)-4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) エチルスルホニル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)482.1(M)⁺。

【0744】

例232：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（3-ヒドロキシプロピルスルホニル）ベンズアミド：

【化 3 1 3】



10

【0745】

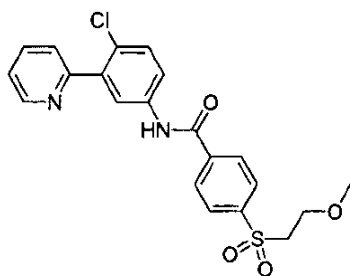
5gの4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して3-メルカプト-1-プロパノールと共に使用し、4-（3-ヒドロキシプロピルチオ）ベンズニトリルを得た。1.8gの4-（3-ヒドロキシプロピルチオ）ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、4-（3-ヒドロキシプロピルチオ）安息香酸を得た。1.2gの4-（3-ヒドロキシプロピルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、4-（3-ヒドロキシプロピルスルホニル）安息香酸を得た。50mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して4-（3-ヒドロキシプロピルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（3-ヒドロキシプロピルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)431.3(M)⁺。

20

【0746】

例233：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-メトキシエチルスルホニル）ベンズアミド：

【化 3 1 4】



30

【0747】

10mlのアセトン中、500mgのメチル4-メルカプトベンゾエート、1.6gの炭酸カリウム、1.2gの2-ブロモエチルメチルエーテル及び329mgのテトラブチルアンモニウムヨウ化物を、16時間、還流した。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0～50%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、4-（2-メトキシエチルチオ）ベンゾエートを得た。240mgの4-（2-メトキシエチルチオ）ベンゾエートを、方法Rを通して反応し、4-（2-メトキシエチルスルホニル）ベンゾエートを得た。120mgの4-（2-メトキシエチルスルホニル）ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、4-（2-メトキシエチルスルホニル）安息香酸を得た。50mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して、4-（2-メトキシエチルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCによ

40

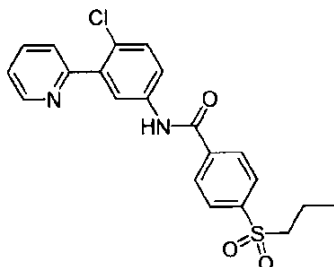
50

り精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-メトキシエチルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)431.0(M)⁺。

【0748】

例234：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（プロピルスルホニル）ベンズアミド：

【化315】



10

【0749】

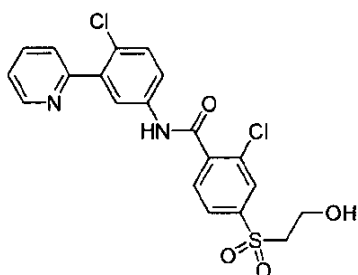
1gの4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して1-プロパンチオールと共に使用し、4-（プロピルチオ）ベンズニトリルを得た。860mgの4-（プロピルチオ）ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、4-（プロピルチオ）安息香酸を得た。700mgの4-（プロピルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、4-（プロピルスルホニル）安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して4-（プロピルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（プロピルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)415.0(M)⁺。

20

【0750】

例235：2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-ヒドロキシエチルスルホニル）ベンズアミド：

【化316】



40

【0751】

4gの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して2-メルカプトエタノールと共に使用し、2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルチオ）ベンズニトリルを得た。1gの2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルチオ）ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルチオ）安息香酸を得た。1gの2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルスルホニル）安息香酸を得た。50mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-（2-ヒドロキシエチルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し

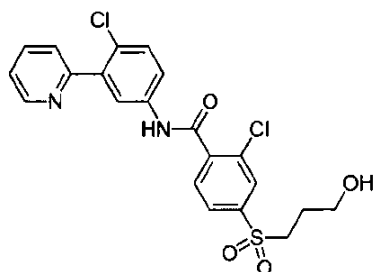
50

、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)451.0(M)⁺。

【0752】

例236：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミド：

【化317】



10

【0753】

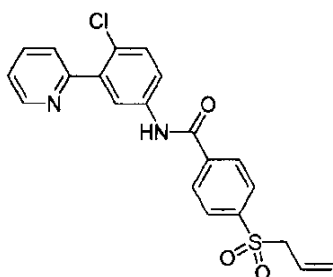
4gの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して3-メルカプト-1-プロパノールと共に使用し、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピルチオ)ベンズニトリルを得た。1gの2-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピルチオ)ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-(3-ヒドロキシエチルチオ)安息香酸を得た。1.2gの2-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-(2-ヒドロキシプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)465.0(M)⁺。

20

【0754】

例237：4-(アリルスルホニル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化318】



40

【0755】

7.3gの4-(3-ヒドロキシプロピルチオ)ベンズニトリルを、方法Rを通して反応し、4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズニトリルを得た。1.9gのNBSを、0℃で、10mlのジクロロメタン中、2gの4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)ベンズニトリル及び2.8gのトリフェニルホスフィンの溶液に添加した。この反応混合物を0～5℃で1時間、攪拌した。その混合物をジクロロメタンにより希釈し、水により洗浄し、乾燥

50

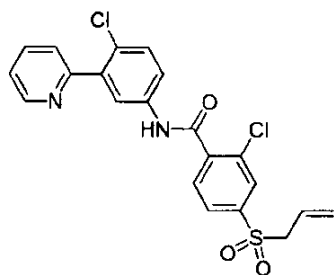
し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー（10～70%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、4-（3-ブロモプロピルスルホニル）ベンゾニトリルを得た。300mgの4-（3-ブロモプロピルスルホニル）ベンゾニトリルを、方法Tを通して反応し、4-（アリルスルホニル）安息香酸を得た。40mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して、4-（アリルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、4-（アリルスルホニル）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)413.2(M)⁺。

【0756】

例238：4-（アリルスルホニル）-2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミド：

10

【化319】



20

【0757】

115mgのNBSを、0℃で、3mlのジクロロメタン中、200mgの2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（3-ヒドロキシプロピルスルホニル）ベンズアミド及び169mgのトリフェニルホスフィンの溶液に添加した。この反応混合物を0～5℃で1時間、攪拌した。その混合物をジクロロメタンにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。分取TLCプレート（60%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、4-（3-ブロモプロピルスルホニル）-2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミドを得た。0.5mlのDMF中、60mgの4-（3-ブロモプロピルスルホニル）-2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミド及び111mgの炭酸セシウムを、密封されたマイクロ波反応器において20分間、100℃に加熱した。反応混合物を蒸発し、そして生成物を逆相HPLCにより精製し、4-（アリルスルホニル）-2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)448.0(M)⁺。

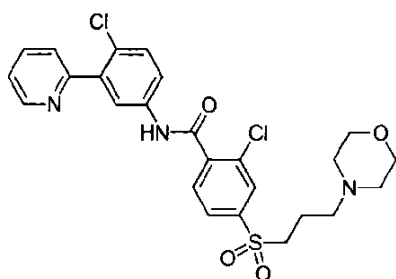
30

【0758】

例239：2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（3-モルホリノプロピルスルホニル）ベンズアミド：

40

【化 3 2 0】



10

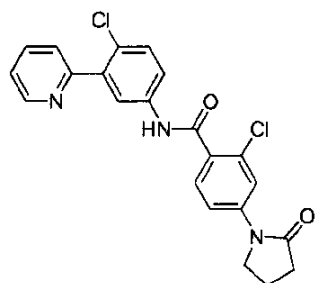
120mgの4-(3-ブロモプロピルスルホニル)-2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを、方法Pにおいて、モルホリンと共に使用し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(3-モルホリノプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)534.0(M)⁺。

【0 7 5 9】

例240：2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン)ベンズアミド：

20

【化 3 2 1】



30

【0 7 6 0】

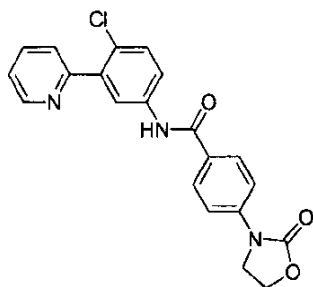
5mlのDMF中、500mgの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリル、821mgの2-ピロリジノン及び3gの炭酸セシウムの混合物を、密封されたマイクロ波反応器において15分間、100℃に加熱した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー（20～80%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンズニトリルを得た。890mgの2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸を得た。80mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、2-クロロ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソピロリジン)ベンズアミドを得た。MS(Q1)426.2(M)⁺。

40

【0 7 6 1】

例241：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソオキサゾリジン)ベンズアミド：

【化 3 2 2】



10

【0 7 6 2】

10mlのトルエン中、1gのメチル 4-ヨードベンゾエート、399mgの 2-オキソゾリドン、1.1gの炭酸カリウム、34mgのN, N'-ジメチルエチレンジアミン及び73mgのヨウ化銅の混合物を、密封されたマイクロ波反応器において2時間、150℃に加熱した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー（20～70%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、メチル 4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾエートを得た。530mgのメチル 4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)安息香酸を得た。70mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して、4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソオキサゾリジン)ベンズアミドを得た。MS(Q1)394.2(M)⁺。

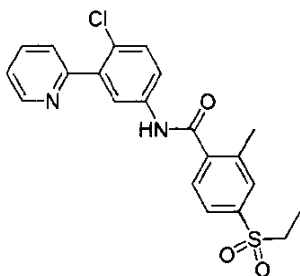
20

【0 7 6 3】

例242：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(エチルスルホニル)-2-メチルベンズアミド：

【化 3 2 3】

30



40

【0 7 6 4】

4gの 4-ブロモ-2-メチルベンズニトリルを、方法Q下でエタントールと共に使用し、4-(エチルチオ)-2-メチルベンズニトリルを得た。2gの 4-(エチルチオ)-2-メチルベンズニトリルを、方法Rを通して反応し、4-(エチルスルホニル)-2-メチルベンズニトリルを得た。2.5gの 4-(エチルスルホニル)-2-メチルベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(エチルスルホニル)-2-メチル安息香酸を得た。75mgの 4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、4-(エチルスルホニル)-2-メチル安息香酸に、方法Gを通してカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精

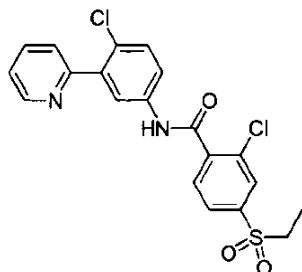
50

製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（エチルスルホニル）-2-メチルベンズアミドを得た。MS(Q1)415.0(M)⁺。

【0765】

例243：2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（エチルスルホニル）ベンズアミド：

【化324】



10

【0766】

4gの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通してエタンエチオールと共に使用し、2-クロロ-4-（エチルチオ）ベンズニトリルを得た。2gの2-クロロ-4-（エチルチオ）ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-（エチルチオ）安息香酸を得た。1.5gの2-クロロ-4-（エチルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-（エチルスルホニル）安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-（エチルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（エチルスルホニル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)435.1(M)⁺。

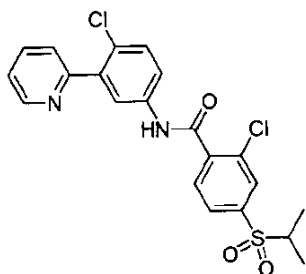
20

【0767】

例244：2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（イソプロピルスルホニル）ベンズアミド：

30

【化325】



40

【0768】

2gの2-クロロ-4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して2-プロパンチオールと共に使用し、2-クロロ-4-（イソプロピルチオ）ベンズニトリルを得た。1.6gの2-クロロ-4-（イソプロピルチオ）ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-クロロ-4-（イソプロピルチオ）安息香酸を得た。1gの2-クロロ-4-（イソプロピルチオ）安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-クロロ-4-（イソプロピルスルホニル）安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-（イソプロピルスルホニル）安息香酸にカップリングした。生

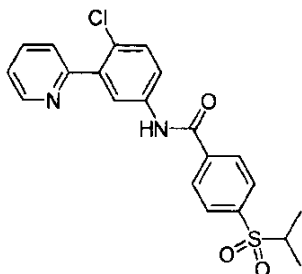
50

成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)499.1(M)⁺。

【0769】

例245：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニル)ベンズアミド：

【化326】



10

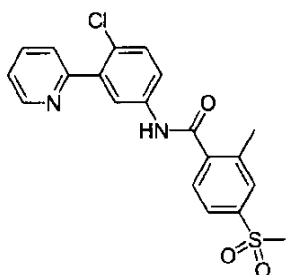
【0770】

2gの4-フルオロベンズニトリルを、方法Qを通して2-プロパンチオールと共に使用し、4-(イソプロピルチオ)ベンズニトリルを得た。900mgの4-(イソプロピルチオ)ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、4-(イソプロピルチオ)安息香酸を得た。730mgの4-(イソプロピルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、4-(イソプロピルスルホニル)安息香酸を得た。75mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して4-(イソプロピルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イソプロピルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)415.0(M)⁺。

【0771】

例246：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化327】



40

【0772】

3mlのDMF中、500mgの4-ブロモ-2-メチルベンズニトリル及び268mgのナトリウムチオメトキシドの溶液を1時間、攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発し、2-メチル-4-(メチルチオ)ベンズニトリルを生成した。400mgの2-メチル-4-(メチルチオ)ベンズニトリルを、方法Tを通して反応し、2-メチル-4-(メチルチオ)安息香酸を得た。430mgの

50

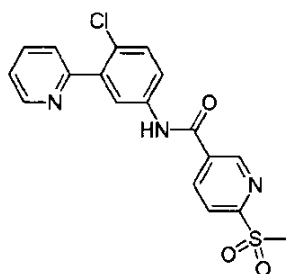
2-メチル-4-(メチルチオ)安息香酸を、方法Rを通して反応し、2-メチル-4-(メチルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-メチル-4-(メチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)401.0(M)⁺。

【0773】

例247：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホニル)ニコチンアミド：

【化328】

10



20

【0774】

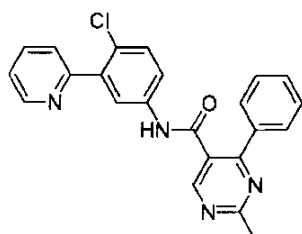
1gのメチル6-クロロニコチネートを、方法0を通して反応し、メチル6-(メチルスルホニル)ニコチネートを得た。1gのメチル6-(メチルスルホニル)ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、6-(メチルスルホニル)ニコチン酸を得た。100mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して6-(メチルスルホニル)ニコチン酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(メチルスルホニル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)388.1(M)⁺。

【0775】

30

例248：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボキサミド：

【化329】



40

【0776】

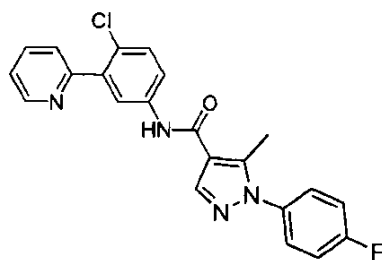
50mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを方法Gを通して、4-メチル-2-フェニル-5-ピリミジンカルボン酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボキサミドを得た。MS(Q1)401.1(M)⁺。

【0777】

50

例249：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド：

【化330】



10

【0778】

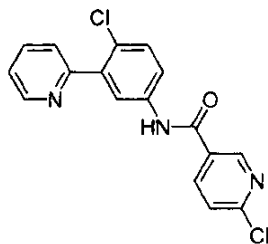
50mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して、1-（4-フルオロフェニル）-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-1-（4-フルオロフェニル）-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。MS(Q1)407.0(M)⁺。

20

【0779】

例250：6-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ニコチンアミド：

【化331】



30

【0780】

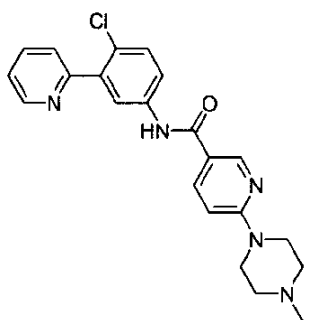
10mlのジクロロメタン中、450mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリン、427mgの6-クロロニコチン塩化物及び1.9gのPS-DIEAの混合物をシェーカー上で3時間、振盪した。反応混合物を濾過し、そしてジクロロメタンにより洗浄した。濾液を濃縮し、6-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）ニコチンアミドを得た。MS(Q1)344.2(M)⁺。

40

【0781】

例251：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（4-エチルピペラジン-1-イル）ニコチンアミド：

【化 3 3 2】



10

【0 7 8 2】

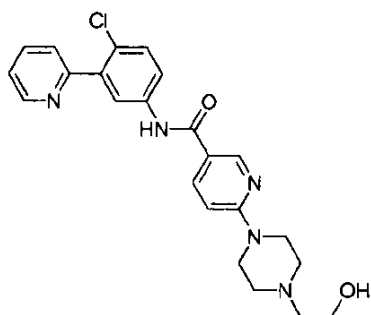
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び93 μ lの1-エチルピペラジンをを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.0(M)⁺。

20

【0 7 8 3】

例252：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 3 3】



30

【0 7 8 4】

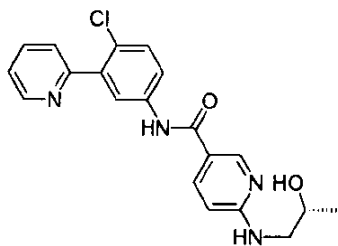
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び90 μ lの1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンをを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)438.0(M)⁺。

40

【0 7 8 5】

例253：(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)ニコチンアミド：

【化 3 3 4】



10

【0 7 8 6】

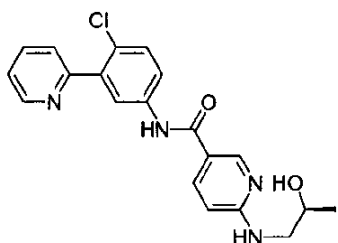
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び57 μ lのR-1-アミノ-2-プロパノールを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)ニコチンアミドを得た。MS (Q1)383.4(M)⁺。

【0 7 8 7】

例254：(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)ニコチンアミド：

20

【化 3 3 5】



30

【0 7 8 8】

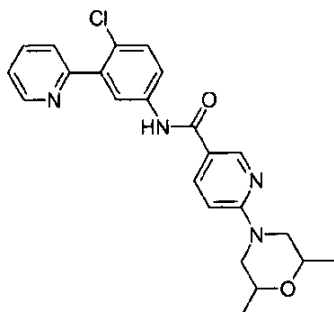
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び57 μ lのS-1-アミノ-2-プロパノールを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)ニコチンアミドを得た。MS (Q1)383.4(M)⁺。

【0 7 8 9】

例255：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2,6-ジメチルモルホリノ)ニコチンアミド：

40

【化 3 3 6】



10

【0 7 9 0】

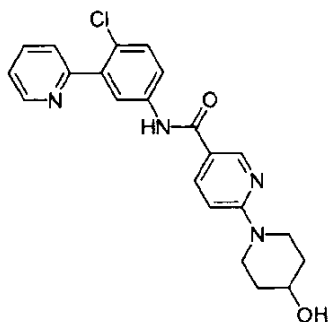
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び90 μ lの2,6-ジメチルモルホリンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2,6-ジメチルモルホリノ)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)423.4(M)⁺。

20

【0 7 9 1】

例256：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 3 7】



30

【0 7 9 2】

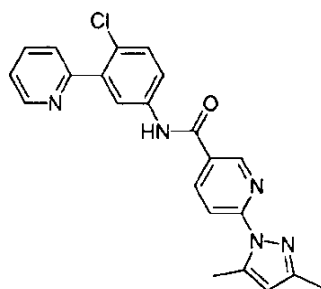
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び74 μ lの4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)409.3(M)⁺。

40

【0 7 9 3】

例257：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 3 8】



10

【0 7 9 4】

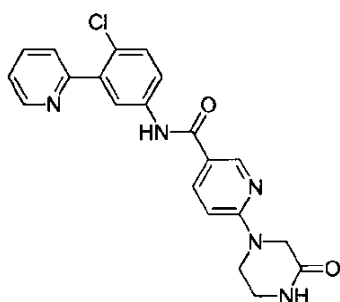
21mgの水素化ナトリウムを、2mlのDMF中、84mgの3,5-ジメチルピラゾールの溶液に添加した。その反応混合物を10分間、攪拌し、そして次に、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミドを添加した。反応を16時間140℃に加熱した。混合物をメタノールにより急冷し、そして蒸発した。生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)404.3(M)⁺。

20

【0 7 9 5】

例258：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-オキソ
ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 3 9】



30

【0 7 9 6】

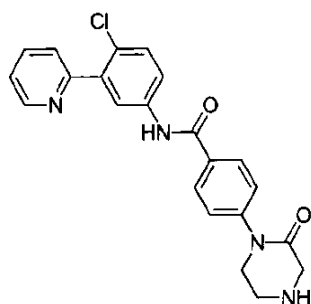
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ニコチンアミド及び29mgのピペリジン-2-オンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(3-オキソピペリジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)408.3(M)⁺。

40

【0 7 9 7】

例259：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソ
ペラジン-1-イル)ベンズアミド：

【化 3 4 0】



10

【0 7 9 8】

10mlのトルエン中、1gのメチル 4-ヨードベンゾエート、920mgの 4-Boc-ピペラジノン、1.1gの炭酸カリウム、32mgのN, N'-ジメチルエチレンジアミン及び70mgのヨウ化銅の混合物を、密封されたマイクロ波反応器において3時間、150℃に加熱した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー（20～80% 酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、tert-ブチル 4-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-3-オキソピペラジニン-1-カルボキシレートを得た。500mgのtert-ブチル 4-（4-（メトキシカルボニル）フェニル）-3-オキソピペラジニン-1-カルボキシレートを、方法Mを通して加水分解し、4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-オキソピペラジニン-1-イル）安息香酸を得た。

20

【0 7 9 9】

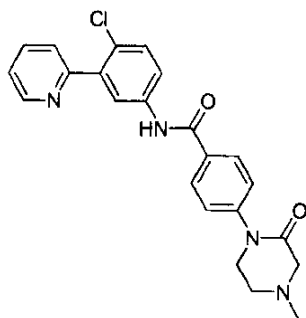
100mgの 4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して、4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）-2-オキソピペラジニン-1-イル）安息香酸にカップリングした。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、0.1Nの水酸化ナトリウム及びブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発し、tert-ブチル 4-（4-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニルカルバモイル）フェニル）-3-オキソピペラジニン-1-カルボキシレートを得た。300mgの粗tert-ブチル 4-（4-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニルカルバモイル）フェニル）-3-オキソピペラジニン-1-カルボキシレートを、微量の水を含むTFA（2ml）により1時間、処理した。反応混合物を蒸発し、そして粗生成物を逆相HPLCにより精製し、N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（2-オキソピペラジニン-1-イル）ベンズアミドを得た。MS(Q1) 407.3 (M)⁺。

30

【0 8 0 0】

例260：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（4-メチル-2-オキソピペラジニン-1-イル）ベンズアミド：

【化 3 4 1】



10

【0801】

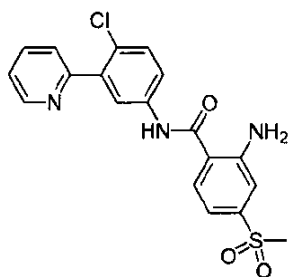
120mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(2-オキソピペラジン-1-イル)ベンズアミドを、2mlのDMFに溶解し、そして次に、53mgのパラホルムアルデヒド、187mgのナトリウムトリアセトキシ硼水素化物及び0.2mlのAcOHにより処理した。16時間の攪拌の後、反応混合物を蒸発し、そして粗生成物を、逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)421.3(M)⁺。

20

【0802】

例261：2-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 3 4 2】



30

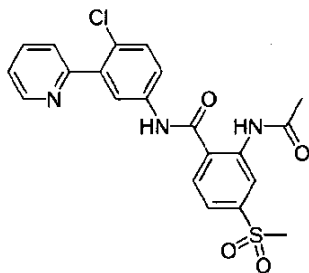
2.2gのメチル4-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾエートを、方法Cを通して反応し、メチル2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを得た。500mgのメチル2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、2-アミノ-4-(メチルスルホニル)安息香酸を得た。100mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-アミノ-4-(メチルスルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、2-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)402.0(M)⁺。

40

【0803】

例262：2-アセトアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 3 4 3】



10

【0804】

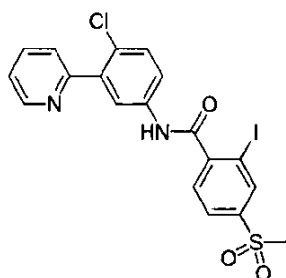
20 μ lの塩化アセチルを、0℃で、2mlのピリジン中、90mgの2-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドの溶液に添加した。反応混合物を室温に暖め、そして2時間、攪拌した。反応をメタノールにより急冷し、そして蒸発した。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-アセトアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)444.0(M)⁺。

20

【0805】

例263：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-ヨード-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド：

【化 3 4 4】



30

【0806】

600mgのメチル2-アミノ-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを、4mlの水及び1mlの濃硫酸の溶液に添加した。その溶液を0℃に冷却し、そして1mlの水中、206mgの亜硝酸ナトリウムの溶液をゆっくり添加した。その反応混合物を2時間、攪拌し、そして2mlの水中、782mgのヨウ化カリウムの溶液を0℃で滴下した。反応を室温に暖め、そして5時間、攪拌した。その混合物を酢酸エチルにより抽出した。組合された有機抽出物を、飽和Na₂S₂O₃により洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー(5-50%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、メチル2-ヨード-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを得た。

40

【0807】

160mgのメチル2-ヨード-4-(メチルスルホニル)ベンゾエートを、方法Mを通して加水分解し、2-ヨード-4-(メチルスルホニル)安息香酸を得た。60mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-ヨード-4-(メチルス

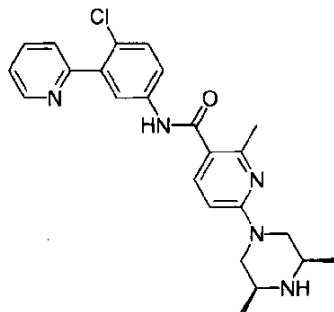
50

ルホニル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-ヨード-4-(メチルスルホニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)513.0(M)⁺。

【0808】

例264: N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミド:

【化345】



10

【0809】

理論量(0.04モル)のメチルプロプロレート及びエチル3-アミノクロトネートを140℃に1時間、加熱した。4mlのDMF中、1gの粗(2E、4Z)-メチル-4-(1-アミノエチリデン)-5-オキソオクト-2-エノエートを、密封されたマイクロ波反応器において40分間230℃に加熱した。その反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発し、粗エチル6-ヒドロキシ-2-メチルニコチネートを得た。4mlのオキシ塩化リン中、800mgの粗エチル6-ヒドロキシ-2-メチルニコチネートの混合物を、密封されたマイクロ波反応器において15分間150℃に加熱した。反応混合物を氷/水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。組合された有機層を乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー(0-20%酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、エチル6-クロロ-2-メチルニコチエートを得た。400mgのエチル6-クロロ-2-メチルニコチエートを、方法Mを通して加水分解し、6-クロロ-2-メチルニコチン酸を得た。

【0810】

300mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して6-クロロ-2-メチルニコチン酸にカップリングした。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、0.1Nの水酸化ナトリウム及びブラインにより洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発し、6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを得た。方法Fを、1mlのブタノール中、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び128mgの2, 6-ジメチルピペラジンをを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((3S, 5R)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)436.3(M)⁺。

【0811】

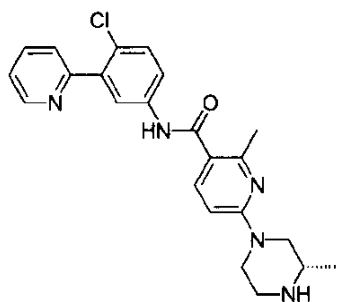
例265: (S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド:

20

30

40

【化 3 4 6】



10

【0 8 1 2】

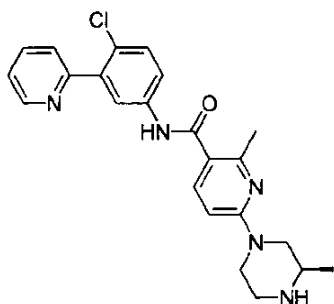
方法Fを、1 mlのブタノール中、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び112mgのS-(-)-2-メチルピペリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(S)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.3(M)⁺。

【0 8 1 3】

例266：(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

20

【化 3 4 7】



30

【0 8 1 4】

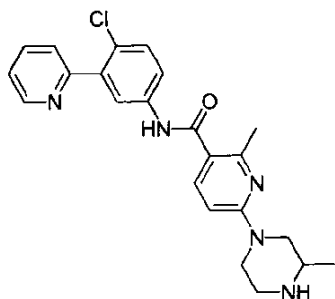
方法Fを、1 mlのブタノール中、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び112mgのR-(+)-2-メチルピペリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.3(M)⁺。

40

【0 8 1 5】

例267：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 4 8】



10

【0 8 1 6】

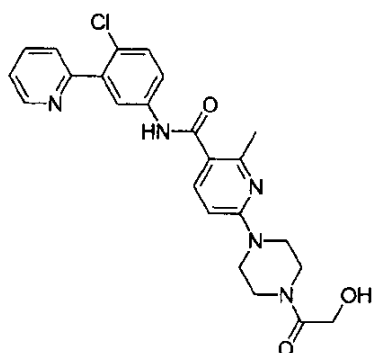
方法Fを、1 mlのブタノール中、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び112mgの2-メチルピペリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.3(M)⁺。

【0 8 1 7】

例268：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミド：

20

【化 3 4 9】



30

【0 8 1 8】

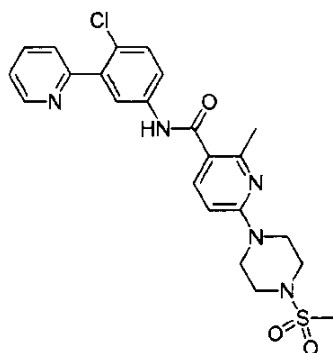
100mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを、方法Gを通してグリコール酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)466.3(M)⁺。

40

【0 8 1 9】

例269：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(4-メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 5 0】



10

【0 8 2 0】

1.3mlの塩化メタンスルホニルを、0℃で6mlのジクロロメタン中、2gの1-Boc-ピペラジン及び1.3mlのピリジンの溶液にゆっくり添加した。その反応混合物を室温に暖め、そしてTLCによりモニターしながら、2時間、攪拌した。完結後、混合物をジクロロメタンにより希釈し、水により洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィー（20～100%酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、tert-ブチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。930mgのtert-ブチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、ジオキサン中、4NのHClにより2時間、処理した。

20

【0 8 2 1】

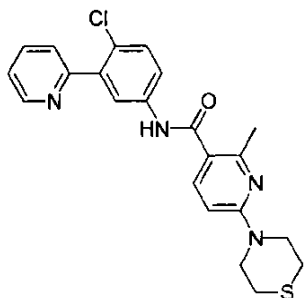
反応混合物を蒸発し、1-(メチルスルホニル)ピペラジンのHCl塩を得た。方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド、69mgの1-(メチルスルホニル)ピペラジン及びDIEPA（1当量）を用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(4-メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)486.3(M)⁺。

30

【0 8 2 2】

例270：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-チオモルホリノニコチンアミド：

【化 3 5 1】



40

【0 8 2 3】

方法Fを、1mlのブタノール中、90mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び78μlのチオモルホリンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フ

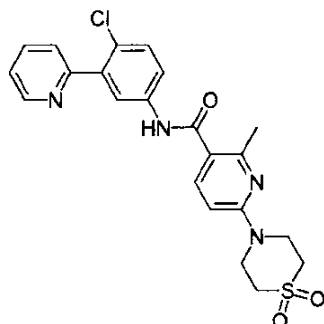
50

エニル) - 2 - メチル - 6 - チオモルホリノニコチンアミドを得た。MS(Q1)425.3(M)⁺。

【0824】

例271: N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - スルホニルモルホリノニコチンアミド :

【化352】



10

【0825】

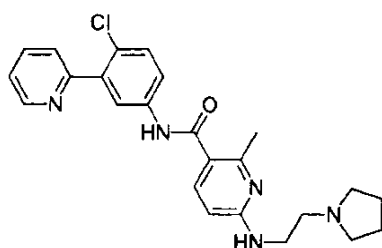
100mgのN - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - チオモルホリノニコチンアミドを、方法Rを通して反応した。生成物を逆相HPLC上で精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - スルホニルモルホリノニコチンアミドを得た。MS(Q1)457.3(M)⁺。

20

【0826】

例272: N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ニコチンアミド :

【化353】



30

【0827】

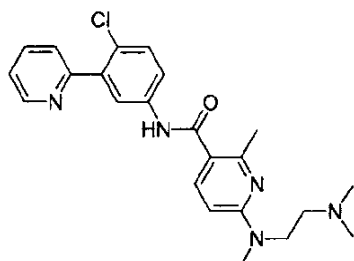
方法Fを、1mlのブタノール中、100mgの6 - クロロ - N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチルニコチンアミド及び70μlの1 - (2 - アミノエチル) ピロリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチルアミノ) ニコチンアミドを得た。MS(Q1)436.0(M)⁺。

40

【0828】

例273: N - (4 - クロロ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) フェニル) - 6 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) - 2 - メチルニコチンアミド :

【化 3 5 4】



10

【0 8 2 9】

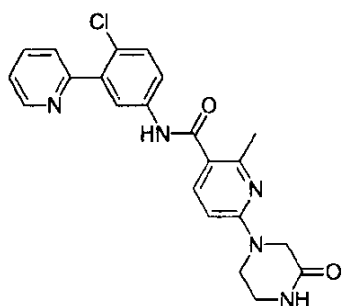
方法Fを、0.5mlのブタノール中、60mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び66 μ lのN,N,N'-トリメチルエチレンジアミンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)424.0(M)⁺。

【0 8 3 0】

例274：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

20

【化 3 5 5】



30

【0 8 3 1】

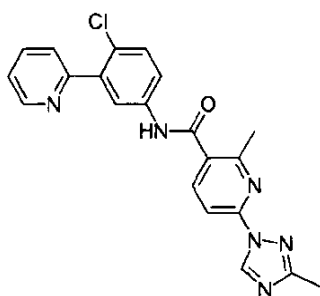
方法Fを、1mlのブタノール中、100mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び84mgのピペラジン-2-オンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-オキソピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.3(M)⁺。

40

【0 8 3 2】

例275：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 5 6】



10

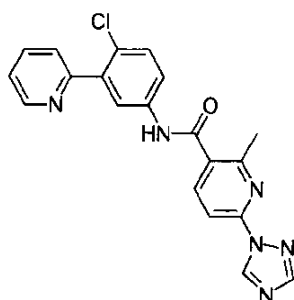
【0 8 3 3】

2mlのDMF中、57mgの3-メチル-1,2,4-トリアゾール及び16mgの水素化ナトリウムの混合物を10分間、攪拌した。80mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを添加した。反応を16時間140℃に加熱した。反応混合物をメタノールにより急冷し、そして蒸発した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)40 20
5.3(M)⁺。

【0 8 3 4】

例276：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 5 7】



30

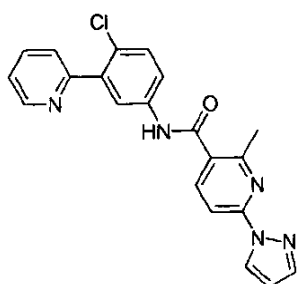
【0 8 3 5】

2mlのDMF中、41mgの1,2,4-トリアゾール及び14mgの水素化ナトリウムの混合物を10分間、攪拌した。70mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを添加した。反応を6時間140℃に加熱した。反応混合物をメタノールにより急冷し、そして蒸発した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)391.4(M)⁺。 40

【0 8 3 6】

例277：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 5 8】



10

【0 8 3 7】

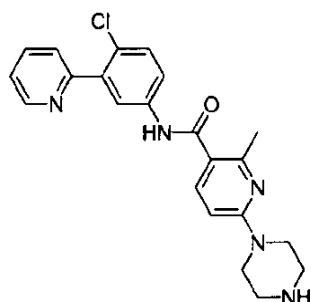
2mlのDMF中、52mgのピラゾール及び18mgの水素化ナトリウムの混合物を10分間、撹拌した。90mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを添加した。反応を5時間140℃に加熱した。反応混合物をメタノールにより急冷し、そして蒸発した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)390.0(M)⁺。

20

【0 8 3 8】

例278：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド：

【化 3 5 9】



30

方法Fを、ブタノール中、80mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び209mgの1-Boc-ピペリジンを用いて実施した。その反応混合物を蒸発し、tert-ブチル 4-(5-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。150mgのtert-ブチル 4-(5-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)-6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、微量の水を含むTFA(1ml)により2時間、処理した。その反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、0.1Nの水酸化ナトリウムにより洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして蒸発した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミドを得た。MS(Q1)408.3(M)⁺。

40

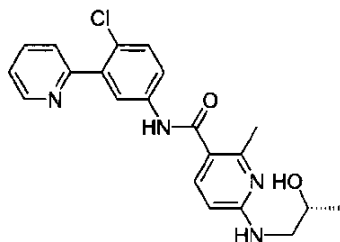
【0 8 3 9】

例279：(R)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2

50

ーヒドロキシプロピルアミノ)ー2ーメチルニコチンアミド:

【化360】



10

【0840】

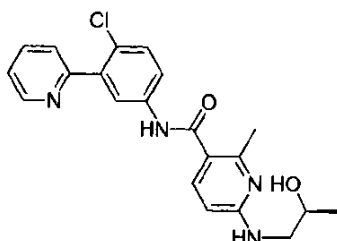
方法Fを、0.5mlのブタノール中、60mgの6ークロローNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー2ーメチルニコチンアミド及び116 μ lのRー(ー)ー1ーアミノー2ープロパノールを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(R)ーNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー6ー(2ーヒドロキシプロピルアミノ)ー2ーメチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)397.4(M)⁺。

【0841】

20

例280: (S)ーNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー6ー(2ーヒドロキシプロピルアミノ)ー2ーメチルニコチンアミド:

【化361】



30

【0842】

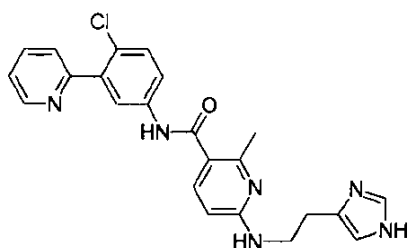
方法Fを、0.5mlのブタノール中、60mgの6ークロローNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー2ーメチルニコチンアミド及び116 μ lのSー(+)-1ーアミノー2ープロパノールを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、(S)ーNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー6ー(2ーヒドロキシプロピルアミノ)ー2ーメチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)397.4(M)⁺。

40

【0843】

例281: 6ー(2ー(1H-イミダゾールー4-イル)エチルアミノ)ーNー(4ークロロー3ー(ピリジンー2ーイル)フェニル)ー2ーメチルニコチンアミド:

【化 3 6 2】



10

【0 8 4 4】

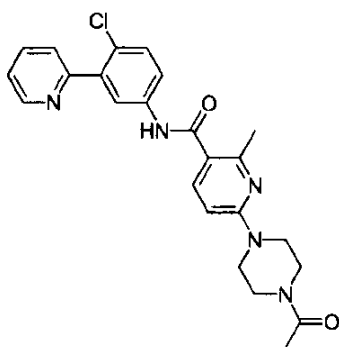
方法Fを、0.5mlのブタノール中、60mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び93mgのヒスタミンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、6-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)433.0(M)。

【0 8 4 5】

例282：6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド：

20

【化 3 6 3】



30

【0 8 4 6】

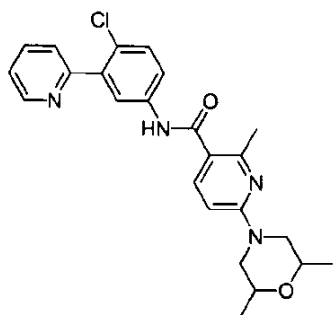
方法Fを、0.5mlのブタノール中、55mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び99mgの1-アセチルピペラジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)450.4(M)⁺。

40

【0 8 4 7】

例283：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2,6-ジメチルモルホリノ)-2-メチルニコチンアミド：

【化 3 6 4】



10

【0 8 4 8】

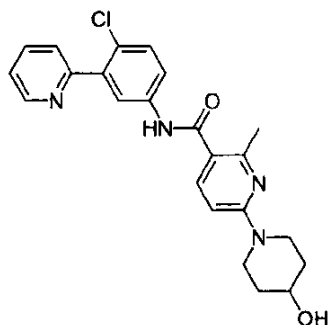
方法Fを、0.5mlのブタノール中、55mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び95mgの2,6-ジメチルモルホリンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(2,6-ジメチルモルホリノ)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)436.2(M)⁺。

20

【0 8 4 9】

例284：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミド：

【化 3 6 5】



30

【0 8 5 0】

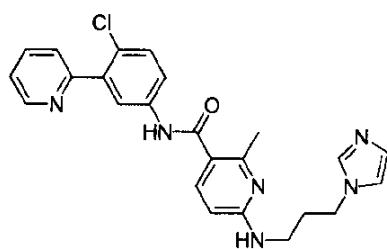
方法Fを、0.5mlのブタノール中、55mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び78mgの4-ヒドロピペリジンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)422.1(M)⁺。

40

【0 8 5 1】

例285：6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド：

【化 3 6 6】



10

【0 8 5 2】

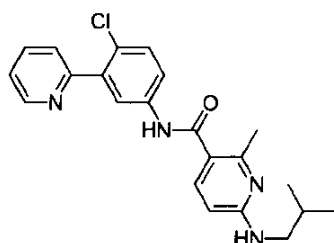
方法Fを、0.5mlのブタノール中、55mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び92 μ lの1-(3-アミノプロピル)-イミダゾールを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、6-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)446.1(M)⁺。

【0 8 5 3】

例286：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(イソブチルアミノ)-2-メチルニコチンアミド：

20

【化 3 6 7】



30

【0 8 5 4】

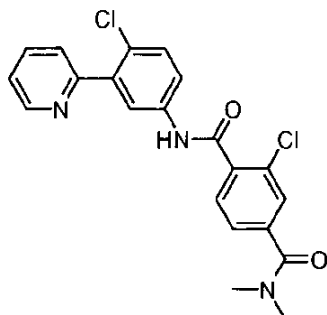
方法Fを、0.5mlのブタノール中、50mgの6-クロロ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド及び70 μ lの4-イソブチルアミンを用いて実施した。逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(イソブチルアミノ)-2-メチルニコチンアミドを得た。MS(Q1)395.4(M)⁺。

【0 8 5 5】

例287：2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴, N⁴-ジメチルテレフタルアミド：

40

【化 3 6 8】



10

【0 8 5 6】

290mgのジメチルアミン塩酸塩を、方法Gを通して、1gの4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-クロロ安息香酸にカップリングした。反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、0.1NのHCl、0.1NのNaOH及びブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発し、tert-ブチル 2-クロロ-4-(ジメチルカルバモイル)ベンゾエートを得た。1.1gのtert-ブチル 2-クロロ-4-(ジメチルカルバモイル)ベンゾエートを、微量の水を含むTFA (4ml) により2時間、処理した。反応混合物を蒸発し、そして次に、0.1NのHClを添加した。得られる固形物を濾過し、そして水により洗浄し、2-クロロ-4-(ジメチルカルバモイル)安息香酸を得た。100mgの4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリンを、方法Gを通して2-クロロ-4-(ジメチルカルバモイル)安息香酸にカップリングした。生成物を逆相HPLC上で精製し、2-クロロ-N¹-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-N⁴, N⁴-ジメチルテレフタルアミドを得た。MS(Q1) 414.1(M)⁺。

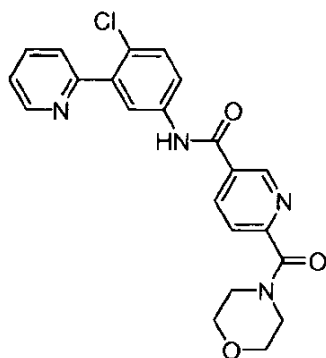
20

【0 8 5 7】

例288：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)ニコチンアミド：

30

【化 3 6 9】



40

【0 8 5 8】

63mgのモルホリンを、方法Gを通して、120mgの5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸にカップリングした。その反応混合物を、酢酸エチルにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインにより洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム）、そして蒸発し、メチル 6-(モルホリン-4-カルボニル)ニコチネートを得た。180mgのメチル

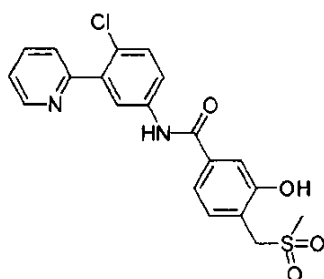
50

6-（モルホリン-4-カルボニル）ニコチネートを、方法Mを通して加水分解し、6-（モルホリン-4-カルボニル）ニコチン酸を得た。100mgの4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）アニリンを、方法Gを通して6-（モルホリン-4-カルボニル）ニコチン酸にカップリングした。生成物を逆相HPLCにより精製し、2-クロロ-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-6-（モルホリン-4-カルボニル）ニコチンアミドを得た。MS(Q1)423.4(M)⁺。

【0859】

例289：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-ヒドロキシ-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド：

【化370】



【0860】

3-ヒドロキシ-4-メチル安息香酸（6.86g、45.1mmol）を、メタノール（200ml）に溶解した。1，4-ジオキサン中、4NのHCl（34ml、0.135mmolのHCl）を添加し、そしてその溶液を55℃に18時間、加熱した。溶媒を回転蒸発器上で濃縮し、そして水と酢酸エチルとの間に分けた。水性部分を、酢酸エチルにより1度、抽出し、そして酢酸エチル抽出物を組合し、そして水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発し、メチル3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエートを、粗褐色固形物（6.66g）として得、これをさらに精製しないで使用した。メチル3-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート（6.66g、40.1mmol）を、ジクロロメタン（200ml）に溶解し、ピリジン（4.3ml、60.2mmol）により処理し、そして氷水浴において冷却した。

【0861】

塩化アセチル（3.6ml、50.1mmol）を滴下した。その溶液を、攪拌下で18時間にわたって室温に暖めた。その溶液を1Nの水性HClにより2度、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発し、メチル3-アセトキシ-3-メチルベンゾエートを、粗褐色の油状物（6.93g）として得、これを精製しないで使用した。メチル3-アセトキシ-3-メチルベンゾエート（6.38g、30.6mmol）を、四塩化炭素（130ml）に溶解し、そして安息香酸ペルオキシ水素化物（200mg、0.83mmol）及びNBS（5.45g、30.6mmol）により処理し、次に85℃に3時間、加熱した。室温への冷却の後、溶液をセライト545を通して濾過し、そして蒸発し、粗黄色固形物を得、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（5%ジクロロメタン/ヘキサン～35%ジクロロメタン/ヘキサン）により精製し、メチル3-アセトキシ-4-（プロモメチル）ベンゾエートをオフホワイト色の固形物（4.18g）として得た。

【0862】

メチル3-アセトキシ-4-（プロモメチル）ベンゾエート（2.00g、6.97mmol）を、方法Oを通して使用し、メチル3-アセトキシ-4-（メチルスルホニルメチル）ベンゾエートを、白色固形物（1.67g）として得、これを精製しないで使用した。メチル3-アセトキシ-4-（メチルスルホニルメチル）ベンゾエート（1.67g、5.83mmol）を、方法Mを通して鹸化し、3-ヒドロキシ-4-（メチルスルホニルメチル）安息香酸を白色固形物（1.05g）として得、これを精製しないで使用した。3-ヒドロキシ-4-（メチル

スルホニルメチル)安息香酸(860mg、3.74mモル)を、1,4-ジオキサン(25ml)に溶解し、そして塩化チオニル(8ml)及びDMF(5滴)により処理し、次に50℃に2時間、加熱した。反応を冷却し、そして蒸発し、油状物を得た。

【0863】

油状残渣をジクロロメタン(40ml)に溶解し、氷水浴に冷却し、そしてジクロロメタン(30ml)中、4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(767mg、3.74mモル)の溶液の滴下により処理した。反応を18時間、攪拌し、室温に暖めた。反応をジクロロメタン(40ml)により希釈し、そして水(50ml)と共に激しく攪拌し、1Mのクエン酸によりpH6に酸性化した。ジクロロメタン部分を分離し、そして十分なメタノールを添加し、沈殿する固形物を溶解した。その溶液を水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発し、固形物を得、これをジクロロメタンと共に粉碎し、濾過し、そして空気乾燥し、909mgの粗生成物を得た。一部(20mg)を逆相HPLCにより精製し、16mgの精製されたN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを、白色固形物として得た MS(Q1)417(M)⁺。

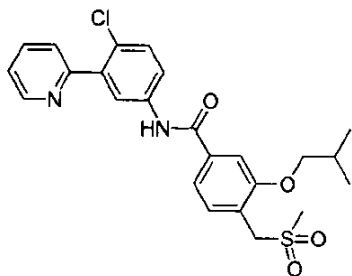
10

【0864】

例290：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-イソブトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化371】

20



30

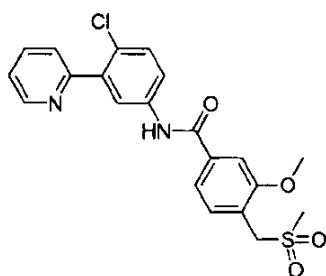
【0865】

N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド(50mg、0.12mモル)を、方法Uを通して1-ブromo-2-メチルプロパン(26μl、0.24mモル)により処理し、19mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-イソブトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)473(M)⁺。

【0866】

例291：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-メトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化 3 7 2】



10

【0 8 6 7】

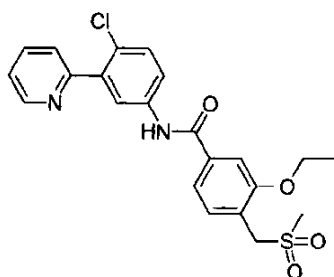
N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (50mg、0.12mモル) を、方法Uを通してヨードメタン (7.5 μ l、0.12mモル) により処理し、12mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-メトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)431(M)⁺。

【0 8 6 8】

例292：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-エトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

20

【化 3 7 3】



30

【0 8 6 9】

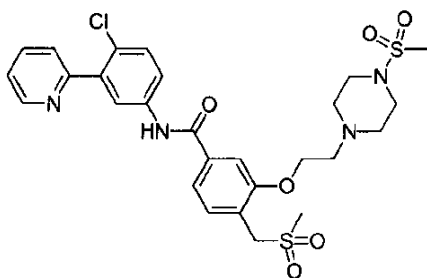
N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (50mg、0.12mモル) を、方法Uを通してヨードエタン (10 μ l、0.12mモル) により処理し、22mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-エトキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)455(M)⁺。

【0 8 7 0】

例293：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

40

【化 3 7 4】



10

【0 8 7 1】

N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド(1.00g、2.40mモル)を、DMF(20ml)に溶解した。炭酸セシウム(1.56g、4.8mモル)及び1,2-ジブromoエタン(0.83ml、9.6mモル)を添加し、そして反応を50℃で18時間、攪拌した。反応を水により急冷し、10%水性NaOHにより塩基性にし、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、粗油状物を得、これをクロマトグラフィー(酢酸エチル中、25%ヘキサン)により精製し、490mgの3-(2-ブromoエトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを黄色の固形物として得た。

20

【0 8 7 2】

3-(2-ブromoエトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド(100mg、0.19mモル)を、DMF(2.0ml)に溶解し、そして炭酸カリウム(32mg、0.23mモル)及びtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(38mg、0.21mモル)を添加した。反応を室温で18時間、攪拌し、水において急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、粗油状物を得た。油状物をジクロロメタン(1ml)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(3ml)により1時間、処理した。反応を蒸発乾燥し、そして粗固形物を逆相HPLC上で精製し、63mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンズアミドを白色固形物として得た。

30

【0 8 7 3】

N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンズアミド(30mg、0.047mモル)を、ジクロロメタン(1.5ml)及びTHF(1.0ml)に溶解した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(18μl、0.10mモル)及び塩化メタンスルホニル(4μl、0.051mモル)を添加し、そして反応を室温で72時間、攪拌した。追加のN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(9μl、0.051mモル)及び塩化メタンスルホニル(4μl、0.051mモル)を添加し、そして反応を2時間、攪拌した。塩化メタンスルホニル(4μl、0.051mモル)の追加の添加の後、反応を2時間、攪拌し、そして蒸発し、粗固形物を得、これを逆相HPLCにより精製し、8mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-3-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)607(M)⁺。

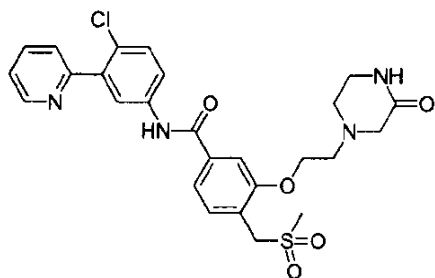
40

【0 8 7 4】

例294：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(3-オキソピペラジン-1-イル)エトキシ)ベンズアミド：

50

【化 3 7 5】



10

【0 8 7 5】

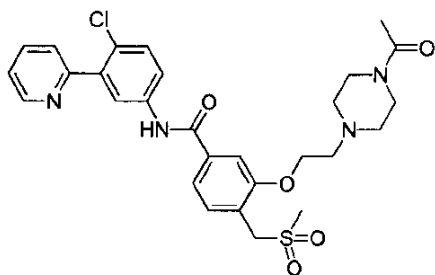
3-(2-ブロモエトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (50mg、0.095mモル) を、DMF (1.0 ml) に溶解し、そして炭酸カリウム (18mg、0.13mモル) 及びピペラジーン-2-オン (11mg、0.11mモル) により18時間、処理した。反応を50℃で2.0時間、加熱し、追加の炭酸カリウム (18mg、0.13mモル) 及びピペラジーン-2-オン (11mg、0.11mモル) を添加した。2時間後、反応を5%NaOHにおいて急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして逆相HPLC上で精製し、16mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(3-オキソピペラジーン-1-イル)エトキシ)ベンズアミドを得た。MS(Q1)558(M)⁺。

20

【0 8 7 6】

例295：3-(2-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)エトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-ベンズアミド：

【化 3 7 6】



30

【0 8 7 7】

3-(2-ブロモエトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (50mg、0.095mモル) を、DMF (1.0 ml) に溶解し、そして炭酸カリウム (18mg、0.13mモル) 及び1-(ピペラジーン-1-イル)エタノン (15mg、0.11mモル) により18時間、処理した。反応を50℃で2.0時間、加熱し、次に追加の炭酸カリウム (18mg、0.13mモル) 及び1-(ピペラジーン-1-イル)エタノン (15mg、0.11mモル) を添加した。2時間後、反応を5%NaOHにおいて急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして逆相HPLC上で精製し、18mgの3-(2-(4-アセチルピペラジーン-1-イル)エトキシ)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-ベンズアミドを得た

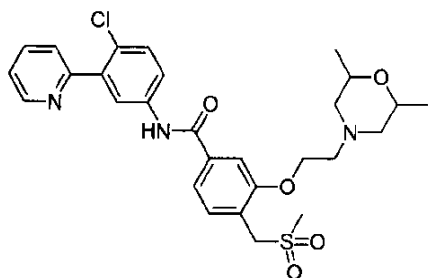
40

50

。MS(Q1)543(M)⁺。

【0878】

例296：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-（2-（2,6-ジメチルモルホリノ）エトキシ）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド：
【化377】



10

【0879】

3-（2-ブロモエトキシ）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド（50mg、0.095mモル）を、DMF（1.0 ml）に溶解し、そして炭酸カリウム（18mg、0.13mモル）及び2,6-ジメチルモルホリン（14μl、0.11mモル）により処理し、そして室温で18時間、攪拌した。反応を5%NaOHにおいて急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして逆相HPLC上で精製し、20mgのN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-3-（2-（2,6-ジメチルモルホリノ）エトキシ）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミドを得た。MS(Q1)571(M)⁺。

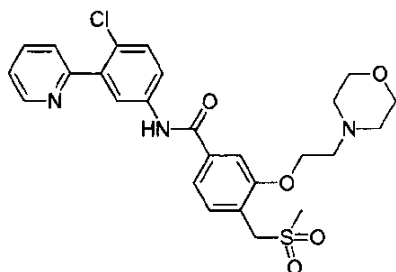
20

【0880】

例297：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）-3-（2-モルホリノエトキシ）-ベンズアミド：

30

【化378】



40

【0881】

3-（2-ブロモエトキシ）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド（50mg、0.095mモル）を、アセトニトリル（1.0ml）及びDMF（1.0ml）に溶解し、そして炭酸カリウム（16mg、0.12mモル）及びモルホリン（10μl、0.11mモル）により処理し、そして室温で18時間、攪拌した。反応を50℃で8時間、加熱し、そして次に室温で18時間、攪拌した。反応を水において急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、油状物を得、それ

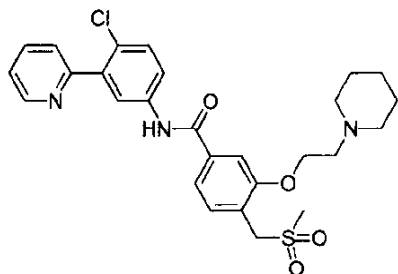
50

を逆相HPLC上で精製し、30mgのN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）-3-（2-モルホリノエトキシ）-ベンズアミドを得た。MS(Q1)530(M)⁺。

【0882】

例298：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）-3-（2-ピペリジン-1-イル）エトキシ）-ベンズアミド：

【化379】



10

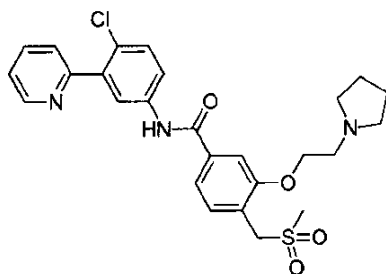
3-（2-ブロモエトキシ）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド（50mg、0.095mモル）を、ジクロロメタン（1.0ml）に溶解し、そしてトリエチルアミン（20μl、0.15mモル）及びピペリジン（11μl、0.11mモル）により処理し、そして室温で2.0時間、攪拌した。アセトニトリル（0.25ml）及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（25μl、0.19mモル）を添加し、そして反応をさらに45時間、攪拌した。反応を水において急冷し、そしてジクロロメタンにより2度、抽出した。ジクロロメタン抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、固形物を得、それを逆相HPLC上で精製し、17mgのN-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）-3-（2-ピペリジン-1-イル）エトキシ）-ベンズアミドを得た。MS(Q1)528(M)⁺。

20

【0883】

例299：N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）-3-（2-ピロリジン-1-イル）エトキシ）-ベンズアミド：

【化380】



40

【0884】

3-（2-ブロモエトキシ）-N-（4-クロロ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル）-4-（メチルスルホニルメチル）ベンズアミド（40mg、0.076mモル）を、アセトニトリル（1.0ml）及びDMF（1.0ml）に溶解し、そして炭酸カリウム（16mg、0.12mモル）及びピロリジン（7μl、0.084mモル）により処理し、そして室温で18時間、攪拌した。反応を

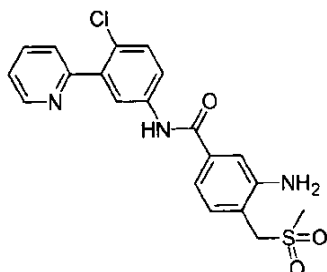
50

水において急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水により1度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、油状物を得、それを逆相HPLC上で精製し、30mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-ピペリジン-1-イル)エトキシ)-ベンズアミドを得た。MS(Q1)514(M)⁺。

【0885】

例300：3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化381】



【0886】

4-(ブロモメチル)-3-ニトロ安息香酸(2.00g、7.69mmol)を、メタノール(20ml)に溶解し、そして1滴の濃硫酸により処理し、次に室温で72時間、撹拌した。追加の3滴の濃硫酸を添加し、そして反応を50℃で24時間、撹拌した。溶媒を回転蒸発器上で濃縮し、酢酸エチルにより希釈し、そして水により2度、飽和NaHCO₃、水、ブラインによりそれぞれ1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、1.82gの黄色の油状物メチル4-(ブロモメチル)-3-ニトロベンゾエートを得、そしてこれをさらに精製しないで使用した。

【0887】

メチル4-(ブロモメチル)-3-ニトロベンゾエート(1.82g、6.64mmol)を、方法Oに使用し、1.66gのメチル4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロベンゾエートを、固形物として得、これを精製しないで使用した。メチル4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロベンゾエート(1.66g、6.7mmol)を、方法Mを通して鹼化し、1.21gの4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロ安息香酸をオレンジ色の固形物として得、これをさらに精製しないで使用した。4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロ安息香酸(639mg、2.46mmol)を、1,4-ジオキサン(15ml)に溶解し、塩化チオニル(1.0ml)及びDMF(1滴)により処理し、そして室温で18時間、次に50℃で8時間、次に室温で18時間、撹拌した。

【0888】

さらに50℃で4.0時間後、溶媒及び過剰の塩化チオニルを回転蒸発器上で除去し、そして残渣をジクロロメタン(25.0ml)に溶解し、そしてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.7ml、9.8mmol)及び4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン(503mg、2.46mmol)により処理し、そして室温で20分間、撹拌し、この間、固形物が沈殿した。水を添加し、そしてその混合物を濾過し、そして空気乾燥し、797mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロベンズアミドを褐色-黄色の固形物として得た。N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-ニトロベンズアミド(786mg、1.76mmol)をエタノール(74ml)及び濃HCl(12ml)に溶解した。

【0889】

塩化第II錫二水和物(1.31g、5.82mmol)を添加し、そして反応を55℃に2.5時間、加

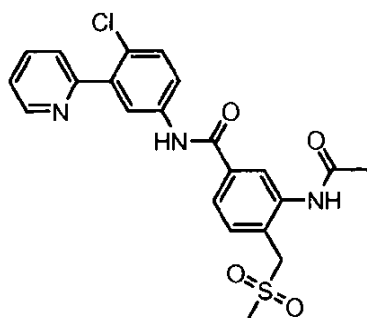
熱した。反応を氷浴において冷却し、そしてトリエチルアミン (10ml) を添加し、溶液を塩基性にした。反応を蒸発し、黄色の固形物を得、それを酢酸エチルにおいてスラリー化した。スラリーをセライト545を通して濾過し、そして母液を水により2度、ブラインにより1度、洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、そして蒸発し、552mgの粗黄色固形物として得、この20mgを逆相HPLCにより精製し、13mgの精製された3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)416(M)⁺。

【0890】

例301: 3-アセトアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド :

10

【化382】



20

【0891】

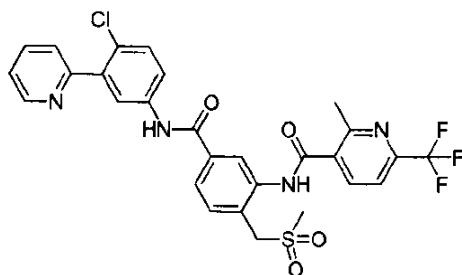
3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (30mg、0.072mmol) を、方法Vを通して、塩化アセチル (5.6μl、0.079mmol) と反応し、19mgの3-アセトアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを、白色固形物として得た。MS(Q1)458(M)⁺。

【0892】

30

例302: N-(5-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)-2-(メチルスルホニルメチル)フェニル)-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド :

【化383】



40

【0893】

3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (30mg、0.072mmol) を、方法Vを通して、2-メチル-6-(トリフルオロメチル)塩化ニコチノイル (19mg、0.079mmol) と反応し、16mgのN-(5-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)-2-

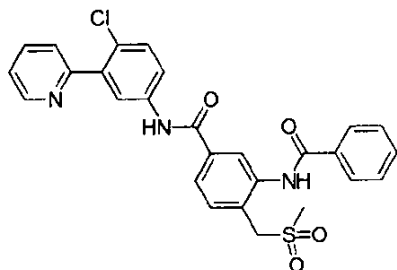
50

(メチルスルホニルメチル) フェニル) - 2 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアミドを、白色固形物として得た。MS(Q1)603(M)⁺。

【0894】

例303：3-ベンズアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド：

【化384】



10

【0895】

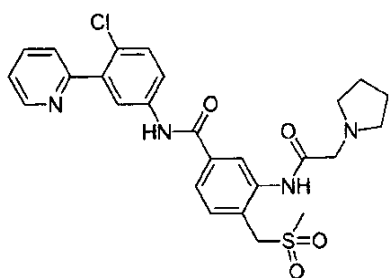
3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (30mg, 0.072mmol) を、方法Vを通して、塩化ベンゾイル (9 μl, 0.079mmol) と反応し、17mgの3-ベンズアミド-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを、白色固形物として得た。MS(Q1)520(M)⁺。

20

【0896】

例304：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド)ベンズアミド：

【化385】



30

【0897】

3-アミノ-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミド (100mg, 0.24mmol) を、1,4-ジオキサン (5.0ml) に溶解し、トリエチルアミン (274 μl, 1.97mmol) 及び2-ブロモアセチル臭化物 (121 μl, 1.39mmol) により処理した。反応を10分間、加熱還流し、そして室温で18時間、攪拌した。反応を水により急冷し、そして酢酸エチルにより2度抽出した。酢酸エチル抽出物を濾過し、水、ブラインによりそれぞれ1度、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発し、158mgの褐色の粗油状物3-(2-ブロモアセトアミド)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンズアミドを得、これをさらに精製しないで使用した。

40

【0898】

粗3-(2-ブロモアセトアミド)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)

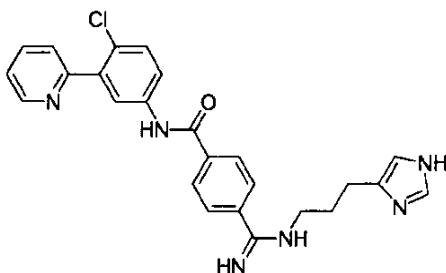
50

フェニル) - 4 - (メチルスルホニルメチル) ベンズアミド (158mg) をDMFに溶解し、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (61 μ l、0.35mモル) 及びピロリジン (27 μ l、0.32mモル) により処理し、そして室温で18時間、攪拌した。反応を水により急冷し、そして酢酸エチルにより2度、抽出した。酢酸エチル抽出物を、水、ブラインによりそれぞれ1度洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発し、褐色の固形物を得、それを逆相HPLCにより精製し、27mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(メチルスルホニルメチル)-3-(2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド)ベンズアミドを、白色粉末として得た。MS(Q1)527(M)⁺。

【0899】

例305: 4-(N-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)カルバミドイル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド:

【化386】



【0900】

4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)アニリン (687mg、3.36mモル) を、ジクロロメタン (8.0ml) 及びTHF (8.0ml) に溶解し、ピリジン (0.33ml、4.0mモル) により処理し、そして0°Cに冷却した。4-シアノベンゾイル塩化物 (612mg、3.7mモル) を添加し、そして反応を1.0時間、攪拌した。反応をジクロロメタンにより希釈し、そしてメタノールを添加し、すべての固形物を溶解した。その溶液を、水、ブラインによりそれぞれ1度、洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発し、オレンジ色の固形物を得、これを、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%酢酸エチル/50%ヘキサン) により精製し、908mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミドを黄色の固形物として得た。N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミド (500mg、1.5mモル) をエタノール (75ml) にスラリー化し、そして溶解するまで加熱した。

【0901】

その溶液を氷浴において冷却し、そしてHClガスにより飽和化した。その溶液を70°Cにすばやく加熱し、沈殿した固形物を溶解し、氷浴において冷却し、そしてHClガスにより再飽和化した。次に、その溶液を0°Cで18時間、貯蔵した。その溶液をHClガスにより再び飽和化し、すべての固形物が溶解されるまで、70°Cに加熱し、0°Cに冷却し、HClガスにより再飽和化し、そして0°Cで18時間、貯蔵した。最終的に、窒素ガスをその溶液を通して1.0時間、泡立て、そしてその溶液を蒸発乾燥した。残渣をメタノールに溶解し、MP-カーボネート (2.57g) により処理し、そして30分間、攪拌した。その溶液を濾過し、エチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデートの中性メタノール溶液を得、これを、十分なメタノールにより希釈し、その溶液を0.075Mにした。

【0902】

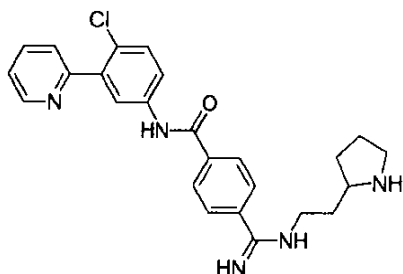
エチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデート (0.075Mのメタノール溶液2.0ml、0.15mモル) を、方法Wを通して、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-アミン (27 μ l、0.23mモル) により処理し、

83mgの4-(N-(3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピル)カルバミミドイル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)459(M)⁺。

【0903】

例306：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-(ピロリジン-2-イル)エチル)カルバミミドイル)ベンズアミド：

【化387】



10

【0904】

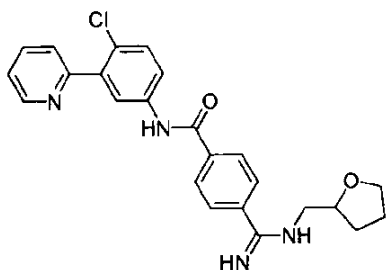
エチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデート(0.075Mのメタノール溶液2.0ml、0.15mmol)を、方法Wを通して2-(ピロリジン-2-イル)エタンアミン(28μl、0.23mmol)により処理し、90mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(2-(ピロリジン-2-イル)エチル)カルバミミドイル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)448(M)⁺。

20

【0905】

例307：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミミドイル)ベンズアミド：

【化388】



30

【0906】

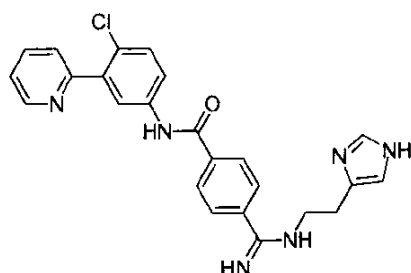
エチル4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデート(0.075Mのメタノール溶液2.0ml、0.15mmol)を、方法Wを通して(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(23μl、0.23mmol)により処理し、76mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(N-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミミドイル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)435(M)⁺。

40

【0907】

例308：4-(N-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)カルバミミドイル)-N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド：

【化 3 8 9】



10

【0 9 0 8】

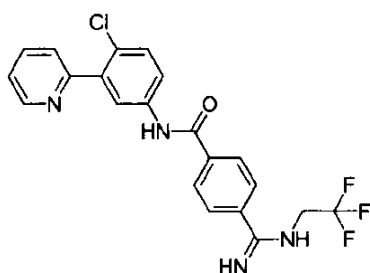
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通して 2- (1H-イミダゾール-4-イル) エタンアミン (25mg、0.23mmol) により処理し、90mg の 4- (N- (2- (1H-イミダゾール-4-イル) エチル) カルバミミドイル) -N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)445(M)⁺。

【0 9 0 9】

例 309: N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバミミドイル) ベンズアミド:

20

【化 3 9 0】



30

【0 9 1 0】

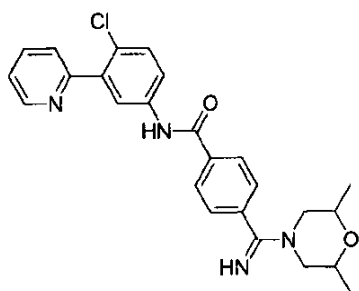
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通して 2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (18 μl、0.23mmol) により処理し、56mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバミミドイル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)433(M)⁺。

【0 9 1 1】

例 310: N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- ((2, 6-ジメチルモルホリノ (イミノ) メチル) -ベンズアミド:

40

【化 3 9 1】



10

【0 9 1 2】

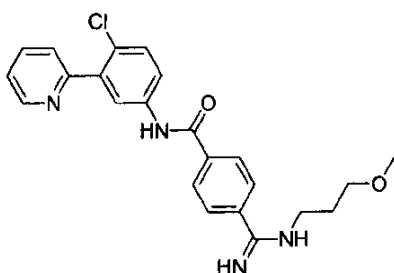
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15m モル) を、方法 W を通して 2,6-ジメチルモルホリン (28 μ l、0.23m モル) により処理し、74mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- ((2,6-ジメチルモルホリノ (イミノ) メチル) -ベンズアミド) を得た。MS(Q1)449(M)⁺。

【0 9 1 3】

例 311 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (3-メトキシプロピル) カルバミミドイル) ベンズアミド :

20

【化 3 9 2】



30

【0 9 1 4】

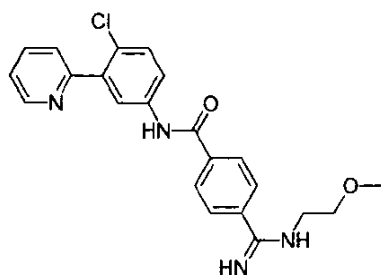
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15m モル) を、方法 W を通して 3-メトキシプロパン-1-アミン (23 μ l、0.23m モル) により処理し、68mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (3-メトキシプロピル) カルバミミドイル) ベンズアミド) を得た。MS(Q1)423(M)⁺。

40

【0 9 1 5】

例 312 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (2-メトキシエチル) カルバミミドイル) ベンズアミド :

【化 3 9 3】



10

【0 9 1 6】

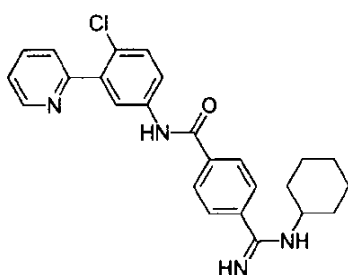
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通して 2-メトキシエタンアミン (19 μ l、0.23mmol) により処理し、50mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N- (2-メトキシエチル) カルバミミドイル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)409(M)⁺。

【0 9 1 7】

例 313 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-シクロヘキシルカルバミミドイル) ベンズアミド :

20

【化 3 9 4】



30

【0 9 1 8】

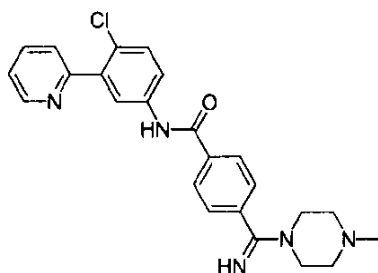
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通してシクロヘキサミン (26 μ l、0.23mmol) により処理し、30mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-シクロヘキシルカルバミミドイル) ベンズアミドを得た。MS(Q1)433(M)⁺。

40

【0 9 1 9】

例 314 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (イミノ (4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ベンズアミド :

【化 3 9 5】



10

【0 9 2 0】

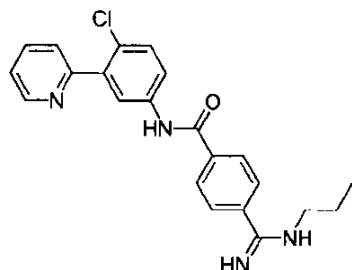
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通して 1-メチルピペラジン (23mg、0.23mmol) により処理し、35mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (イミノ (4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ベンズアミドを得た。MS(Q1) 434(M)⁺。

【0 9 2 1】

20

例 315 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-プロピルカルバミミドイル) ベンズアミド :

【化 3 9 6】



30

【0 9 2 2】

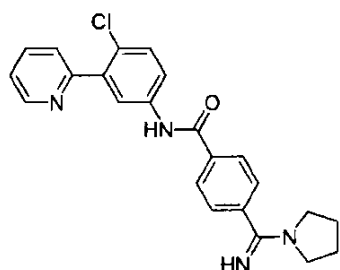
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075M のメタノール溶液 2.0ml、0.15mmol) を、方法 W を通してプロパン-1-アミン (18 μl、0.23mmol) により処理し、39mg の N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-プロピルカルバミミドイル) ベンズアミドを得た。MS(Q1) 393(M)⁺。

40

【0 9 2 3】

例 316 : N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (イミノ (ピロリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド :

【化 3 9 7】



10

【0 9 2 4】

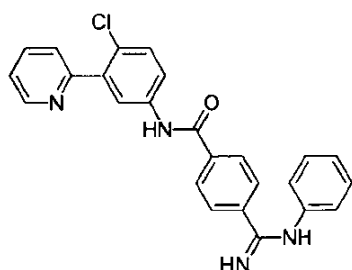
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075Mのメタノール溶液2.0ml、0.15mmol) を、方法Wを通してピロリジン (19 μ l、0.23mmol) により処理し、25mgのN- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (イミノ (ピロリジン-1-イル) メチル) ベンズアミドを得た。MS (Q1) 405 (M)⁺。

【0 9 2 5】

例317：N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-フェニルカルバミドイル) ベンズアミド：

20

【化 3 9 8】



30

【0 9 2 6】

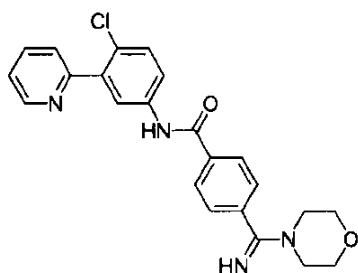
エチル 4- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニルカルバモイル) ベンズイミデート (0.075Mのメタノール溶液2.0ml、0.15mmol) を、方法Wを通してアニリン (21 μ l、0.23mmol) により処理し、7mgのN- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (N-フェニルカルバミドイル) ベンズアミドを得た。MS (Q1) 427 (M)⁺。

40

【0 9 2 7】

例318：N- (4-クロロ-3- (ピリジン-2-イル) フェニル) -4- (イミノ (モルホリノ) メチル) ベンズアミド：

【化 3 9 9】



10

【0 9 2 8】

N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-シアノベンズアミド (300mg、0.899mmol) を、45mlのエタノールにおいてスラリー化し、そしてHClにより飽和されたエタノール10mlにより処理した。反応を0℃で3日間、貯蔵し、次に75℃に3.0時間、加熱し、そして室温に18時間、冷却した。反応を氷浴において冷却し、そしてHClガスにより飽和化した。0℃でのさらなる3日間の貯蔵の後、N₂ガスを溶液を通して1.0時間、泡立て、そしてその溶液を十分なエタノールにより希釈し、エチル 4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデートの溶液を0.0155M にした。エチル 4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデート (0.0155Mのエタノール溶液17.5ml、0.27mmol) を、モルホリン (1.0ml、11.4mmol) により3日間、処理した。エタノールを蒸発し、そして残渣を逆相HPLCにより精製し、30mgのN-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イミノ(モルホリン)メチル)ベンズアミドを得た。MS (Q1)421(M)⁺。

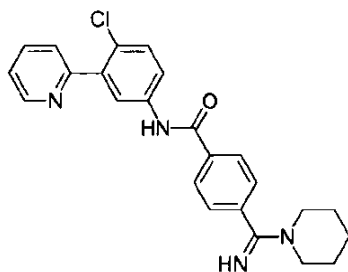
20

【0 9 2 9】

例319：N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イミノ(ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド：

【化 4 0 0】

30



40

【0 9 3 0】

エチル 4-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)ベンズイミデート (0.0155M溶液17.5ml、0.27mmol) を、ピペリジン (1.0ml、10.0mmol) により3日間、処理した。エタノールを蒸発し、そして残渣を逆相HPLCにより精製し、N-(4-クロロ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル)-4-(イミノ(ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミドを得た。MS(Q1)419(M)⁺。

【0 9 3 1】

例320：ヘッジホッグシグナル伝達阻害アッセイ：

マウスレポーター細胞系-10T1/2-GliLuc[S12]-細胞 (細胞系C3H10T1/2 ATCC #CCL-226に由来する：マウス胚線維芽細胞)；増殖培地：10%ウシ胎児血清 (FBS)、10単位/ml

50

のペニシリン、100 $\mu\text{g/ml}$ のストレプトマイシン、2mMのグルタミン及び10mMのHEPESにより補充されたダルベッコ変性イーグル培地 (DMEM)。

【0932】

ヒトレポーター細胞系—HEPM—GliLuc[MZ24]—細胞 (HEPM, Human Embryonic Palatal Mesenchyme ATCC #CRL-1486に由来する) ; 増殖培地: 10~20%ウシ胎児血清 (FBS)、10単位/mlのペニシリン、100 $\mu\text{g/ml}$ のストレプトマイシン、2mMのグルタミン及び10mMのHEPES (pH7.2) により補充された最少必須培地 (MEM; Earle'sの塩を含む)。

【0933】

音波ヘッジホグー組換えヒトSHh N-末端のオクチル化された接合体。

マイクロタイタープレート (MTP) —ルシフェラーゼアッセイのために、細胞は、96ウェルMTP (White, Flat-bottom, Clear-View) にプレートされる。

ルシフェラーゼアッセイ培地—0.5%FBS、10単位/mlのペニシリン、100 $\mu\text{g/ml}$ のストレプトマイシン、2mMのグルタミン及び10mMのHEPES (pH7.2) により補充されたDMEM。

PBS/Ca/Mg混合物—0.5mMの CaCl_2 及び1mMの MgCl_2 により補充されたリン酸緩溶液。

【0934】

アッセイ方法:

ヘッジホグー応答性Gliプロモーターにより駆動されるルシフェラーゼレポーター遺伝子を含むよう遺伝子的に修飾されたS12及びMZ24細胞を、増殖培地における組織培養皿上で37°C及び5% CO_2 下で維持した。細胞培養を3~4日ごとに、準飽和で行った。(1:20~1:40 (S12) ; 1:3~1:10 (MZ24)) 細胞を収穫し、そして細胞がウェル当たり、10,000~20,000細胞 (S12) 又は20,000~30,000細胞 (MZ24) でマイクロタイタープレートにおいてプレートされるよう、増殖培地により希釈した。さらに細胞を、37°C及び5% CO_2 で約24~48時間インキュベートした。

【0935】

約24~48時間のインキュベーションの後、マイクロタイタープレート中の増殖培地を、0.1~0.3 $\mu\text{g/ml}$ (S12) 又は0.5~1.0 $\mu\text{g/ml}$ (MZ24) のソニックヘッジホグーオクチル結合体と共に又はそれを伴わないで、及び被験化合物と共に、ルシフェラーゼ測定媒体 (ウェル当たり100 μl) により置換した。次に、細胞を更に追加の24時間インキュベートした。

【0936】

次に、マイクロタイタープレートを、培地が除去され、そして基質が直接的溶菌緩衝液の代わりにPBS/Ca/Mg:溶菌緩衝液 (1:1) により再構成される製造業者の方法への改良を伴って、ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイキット (LucLite™) にゆだねた。手短に言及すると、PBS/Ca/Mgが溶菌緩衝液と共に1:1で混合され、そしてその10mlが、個々の基質バイアル (1000—アッセイキットの) に添加された。次に、マイクロタイタープレートからのアッセイ培地を捨て、そして100 μl の基質混合物を個々のウェルに添加した。プレートを室温で20~30分間インキュベートした。そして次に、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の相対的発現レベルを表す相対的光ユニット (RLUS) を、Topcountリーダー (Packard) 又はAnalystリーダー (Molecular Devices) により決定した。このアッセイにおいて試験される本発明の化合物は、レポーター細胞系における低められたGli発現を示し、これは、ヘッジホグ経路シグナル伝達阻害を示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82 C S P
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551

(74)代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 グンツナー, ジャネット エル.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 6 1 1, ピードモント, パシフィック アベニュー 6 0

(72)発明者 スザーリン, ダニエル ピー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 1 0, バーリンゲーム, コルテス アベニュー 1 2 4 4

(72)発明者 スタンレー, マーク エス.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, ローレン アベニュー 2 8 4

(72)発明者 バオ, リャン

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 1 5, ダリー シティ, ポンセッタ ドライブ 2 5, # 2 2 5

(72)発明者 カスタネド, ジョルジェット

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 6 1, レッドウッド シティ, ウッドサイド ロード 1 3 2 0

(72)発明者 ラロンド, レベッカ エル.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 7 0 4, バークレー, センター ストリート 1 9 0 7, アpartment # 1 2

(72)発明者 ワン, シュメイ

アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, コメット ドライブ 8 6 1

- (72)発明者 レイノルズ, マーク イー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94030, ミルプレー, リンダ ビスタ 175
- (72)発明者 サベージ, スコット ジェイ.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 95054, サンタ クララ, リック ミル ブールバード
3901, #454
- (72)発明者 メールスキー, キンバリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94133, サンフランシスコ, グリーン ストリート 36
0, アpartment 7
- (72)発明者 ディナ, マイケル エス.
アメリカ合衆国, カリフォルニア 94014, ダリー シティ, サン アントニオ サークル
1003, #205

審査官 天野 宏樹

(56)参考文献 国際公開第2006/028958 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CPlus/REGISTRY (STN)