

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-507247

(P2006-507247A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/64 (2006.01)</b>	C07D 213/64 CSP	4C055
<b>A61K 31/4418 (2006.01)</b>	A61K 31/4418	4C063
<b>A61K 31/443 (2006.01)</b>	A61K 31/443	4C086
<b>A61K 31/4433 (2006.01)</b>	A61K 31/4433	
<b>A61K 31/4436 (2006.01)</b>	A61K 31/4436	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-535518 (P2004-535518)  
 (86) (22) 出願日 平成15年9月12日 (2003.9.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年5月10日 (2005.5.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/011065  
 (87) 国際公開番号 W02004/024691  
 (87) 国際公開日 平成16年3月25日 (2004.3.25)  
 (31) 優先権主張番号 0221443.5  
 (32) 優先日 平成14年9月16日 (2002.9.16)  
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 397009934  
 グラクソ グループ リミテッド  
 GLAXO GROUP LIMITED  
 イギリス ミドルセックス ユービー6  
 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレ  
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム  
 ハウス (番地なし)  
 Glaxo Wellcome Hous  
 e, Berkeley Avenue G  
 reenford, Middlesex  
 UB6 ONN, Great Brita  
 in  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔

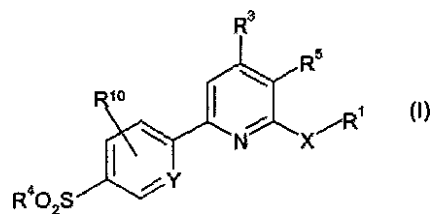
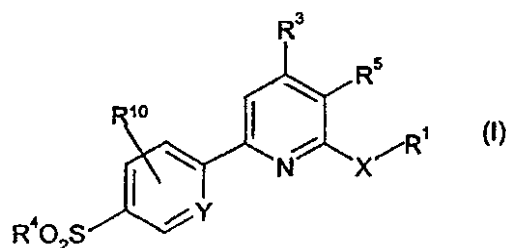
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 COX-2阻害性ピリジン誘導体

(57) 【要約】

式(1)

【化1】



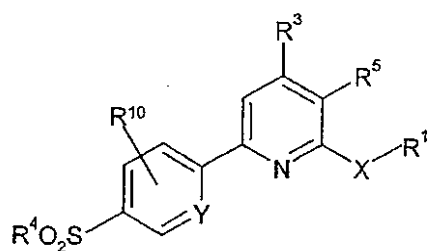
の化合物またはその医薬的に許容される塩はCOX-2の有効かつ選択的な阻害物質であり、各種の病状および疾患の痛み、熱、および炎症の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



(I)

10

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩

[ 上記式中 :

Xは、酸素またはNR<sup>2</sup>からなる群から選択され ;

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され ;

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、1 ~ 5 個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルOC<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>0-6</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルコキシで置換されたC<sub>4-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-12</sub>橋かけシクロアルキル、A(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>、およびB(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>からなる群から選択され ;

20

R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択されるか ; または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはペリリジン環などの4 ~ 8員飽和ヘテロ環式環を形成しているか、または不置換または1 個のR<sup>8</sup>で置換された5員ヘテロアリアル環を形成しており ;

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキルおよび1 ~ 5 個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキルからなる群から選択され ;

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、およびR<sup>9</sup>CONHからなる群から選択され ;

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、1 ~ 5 個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルO<sub>2</sub>C、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>NCO、C<sub>1-3</sub>アルキルS、およびC<sub>1-3</sub>アルキルO<sub>2</sub>Sからなる群から選択され ;

30

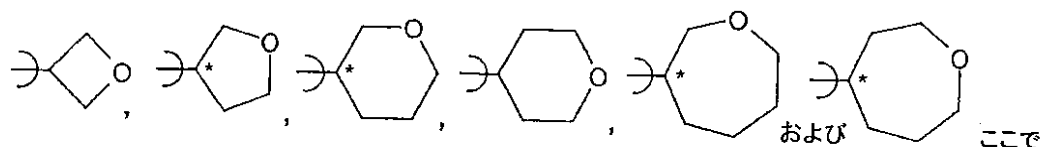
R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルから独立に選択され ;

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1 個以上のR<sup>8</sup>で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり ;

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、1 個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、1 個以上のFで置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、およびC<sub>1-6</sub>アルキルSO<sub>2</sub>からなる群から選択され ;

Bは、

## 【化 2】



40

) は、環の結合点を意味する

からなる群から選択され ;

R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルOC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、HO<sub>2</sub>C、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCOC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCO、H<sub>2</sub>NC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-</sub>

50

$C_{1-6}$ アルキル $OC(=O)NHC_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $CONHC_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；

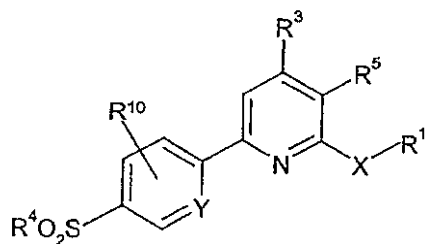
$R^{10}$ は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nは0~4である]。

【請求項2】

式(IA)

【化2】



(IA)

10

で表わされる請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

[上記式中：

Xは、酸素または $NR^2$ からなる群から選択され；

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され；

$R^1$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル $OC_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{4-12}$ 橋かけシクロアルキル、 $A(CR^6R^7)_n$ 、および $B(CR^6R^7)_n$ からなる群から選択され；

$R^2$ は、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択されるか；または

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはピペリジン環などの4~8員飽和ヘテロ環式環を形成しており；

$R^3$ は、 $C_{1-5}$ アルキルおよび1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、および $R^9CONH$ からなる群から選択され；

$R^5$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、ハロゲン、シアノ、 $(C_{1-3}アルキル)_2NCO$ 、 $C_{1-3}$ アルキルS、および $C_{1-3}$ アルキル $O_2S$ からなる群から選択され；

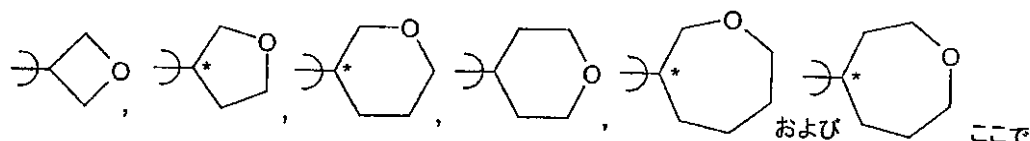
$R^6$ および $R^7$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルから独立に選択され；

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個以上の $R^8$ で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり；

$R^8$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、1個以上のFで置換された $C_{1-6}$ アルコキシ、 $NH_2SO_2$ 、および $C_{1-6}$ アルキル $SO_2$ からなる群から選択され；

Bは、

【化4】



は、環の結合点を意味する

からなる群から選択され；

$R^9$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $OC_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $HO_2C$  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OC(=O)C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$

50

$C_{1-6}$ アルキル $OC(=O)NHC_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $CONHC_{1-6}$ アルキルからなる群から選択され；

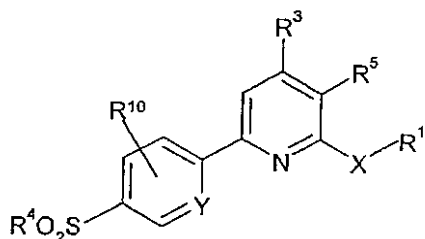
$R^{10}$ は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nは0~4である]。

【請求項3】

式(1C)

【化5】



(1C)

10

で表わされる請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

[上記式中：

Xは、酸素または $NR^2$ からなる群から選択され；

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され；

$R^1$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル $OC_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-3}$ アルコキシで置換された $C_{4-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ 橋かけシクロアルキル、 $A(CR^6R^7)_n$ 、および $B(CR^6R^7)_n$ からなる群から選択され；

$R^2$ は、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択されるか；または

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはペリジン環などの4~8員飽和ヘテロ環式環を形成しているか、または不置換または1個の $R^8$ で置換された5員ヘテロアリアル環を形成しており；

$R^3$ は、 $C_{1-5}$ アルキルおよび1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、および $R^9CONH$ からなる群から選択され；

$R^5$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル $O_2C$ 、ハロゲン、シアノ、 $(C_{1-3}$ アルキル) $_2NCO$ 、 $C_{1-3}$ アルキルS、および $C_{1-3}$ アルキル $O_2S$ からなる群から選択され；

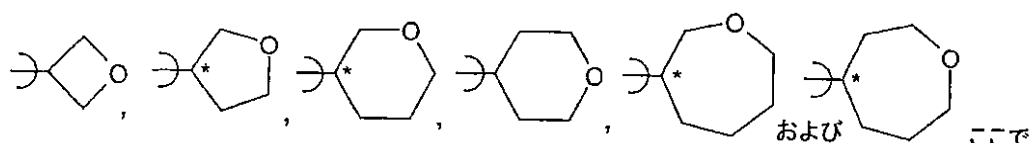
$R^6$ および $R^7$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルから独立に選択され；

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個以上の $R^8$ で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり；

$R^8$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、1個以上のFで置換された $C_{1-6}$ アルコキシ、 $NH_2SO_2$ 、および $C_{1-6}$ アルキル $SO_2$ からなる群から選択され；

Bは、

【化6】



) は、環の結合点を意味する

20

30

40

50

からなる群から選択され；

R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルOC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、HO<sub>2</sub>C  
C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCOC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCO、H<sub>2</sub>NC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>  
アルキルOCONHC<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキルCONHC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択  
され；

R<sup>10</sup>は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nは1~4である]。

【請求項4】

Xが酸素であり；

YがCHであり；

R<sup>1</sup>がA(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>であり；

R<sup>3</sup>が、C<sub>1-5</sub>アルキルおよび1~5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキルからなる群か  
ら選択され；

R<sup>4</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>5</sup>が、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、1~5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アル  
キルO<sub>2</sub>C、ハロゲン、およびC<sub>1-3</sub>アルキルSからなる群から選択され；

Aが不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個  
以上のR<sup>8</sup>で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり；

R<sup>8</sup>が、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>  
アルコキシ、および1個以上のFで置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシからなる群から選択され；

R<sup>10</sup>が、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nが0である；

請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

実施例1~236のいずれかに記載の式(1)の化合物。

【請求項6】

以下：

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル  
)-2-ピリジンアミン；

4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニ  
ル]-2-ピリジンアミン；

N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フ  
ェニル]-2-ピリジンアミン；

N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フ  
ェニル]-2-ピリジンアミン；

4-(6-{[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ}-4-エチル-2-ピリジニル)  
ベンゼンスルホンアミド；

N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4  
-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；

N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4  
-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；

4-{4-メチル-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]-2-ピリジニル}ベンゼ  
ンスルホンアミド；

4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニ  
ル]-2-ピリジンアミン；

N-(シクロヘキシルメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)  
-2-ピリジンアミン；

N-シクロヘキシル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリ  
ジンアミン；

2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-4-(トリフルオロ

10

20

30

40

50

メチル)ピリジン ;

4-メチル-N-[(3-メチル-4-イソキサゾリル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン ;

6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(2-ピリジニルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

N-シクロヘプチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

N-(シス-4-メチルシクロヘキシル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

N-(1-エチルプロピル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ; 10

N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン ;

N-(シクロペンチルメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

N-[(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン ; 20

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]-3-ピリジンカルボニトリル ;

4-エチル-2-[(5-メチル-2-ピリジニル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル ;

4-エチル-2-[(6-メチル-3-ピリジニル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル ;

4-エチル-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル ;

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-3-ピリジンカルボニトリル ; 30

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-3-ピリジンカルボニトリル ;

4-エチル-N-[(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン ;

4-エチル-2-[(6-メチル-3-ピリジニル)メチル]オキシ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル ; および

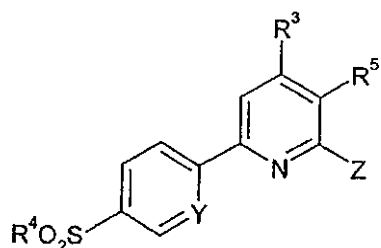
6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン ;

からなる群から選択される式(1)の化合物。 40

【請求項7】

式(II)  $R^1XH$  で表わされる化合物またはその保護誘導体と、式(III)

## 【化7】



(III)

[ 上記式中、Xは定義したとおりであり、Zはハロゲンまたはスルホン酸塩である ] で表わされる化合物を反応させること、その後必要な場合は式(1)の化合物をもう1つの式(1)の化合物に相互変換させること、および/または式(1)の化合物の保護誘導体を脱保護させることを含んでなる、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物の調製方法。

10

## 【請求項8】

1種以上の生理学的に許容される担体または賦形剤と混ぜられて、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項9】

ヒトまたは動物の医療で使用するための、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物。

## 【請求項10】

COX-2が介在する病態を病むヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物の有効量を投与することを含んでなる治療方法。

20

## 【請求項11】

炎症性疾患を病むヒトまたは動物被験体の治療方法であって、該被験体に、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物の有効量を投与することを含んでなる治療方法。

## 【請求項12】

COX-2が介在する病態の治療用治療薬の製造のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物の使用。

30

## 【請求項13】

炎症性疾患の治療用治療薬の製造のための、請求項1～6のいずれか1項に記載の式(1)の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ピリジン誘導体、その調製方法、それを含む医薬組成物、および医療におけるその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

酵素シクロオキシゲナーゼ(COX)にはCOX-1とCOX-2の2種類のアイソフォームが存在することが最近明らかになった。COX-1は初めに明らかにされた構成酵素であるが、COX-2は、ミトゲン、エンドトキシン、ホルモン、サイトカイン、増殖因子などの数多くの作用因子によって迅速かつ容易に誘導される。COXの作用によりつくられるプロスタグランジンは、生理的役割と病理的役割の両方を演ずる。COX-1は主として消化管の完全性や腎臓の血液流の維持などの重要な生理的機能に関与すると考えられている。これとは対照的に、誘導性形態のCOX-2は主としてプロスタグランジンの病理的作用に関与すると考えられており、ここでは炎症性の刺激、ホルモン、増殖因子、サイトカインなどの作用因子にตอบสนองして迅速なCOX-2酵素の誘導が生じる。従ってCOX-2の選択的阻害物質は、COX-1の阻害で生じる副作用を起すことなく、抗炎症、抗発熱および鎮痛の特性をもつと考えられる。

40

50

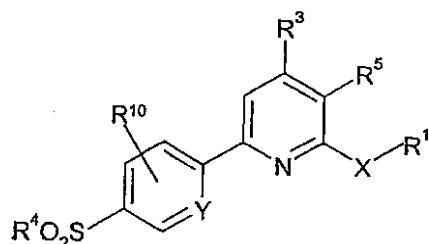
本発明者は、COX-2の有効かつ選択的阻害物質である新規な化合物の群を見出した。

【発明の開示】

【0003】

つまり本発明は、式(I)

【化1】



(I)

10

【0004】

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩

[上記式中：

Xは、酸素またはNR<sup>2</sup>からなる群から選択され；

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルOC<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>0-6</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルコキシで置換されたC<sub>4-7</sub>シクロアルキル、C<sub>4-12</sub>橋かけシクロアルキル、A(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>、およびB(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択されるか；または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはペリジン環などの4～8員飽和ヘテロ環式環を形成しているか、または不置換または1個のR<sup>8</sup>で置換された5員ヘテロアリアル環を形成しており；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキルおよび1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、およびR<sup>9</sup>CONHからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルO<sub>2</sub>C、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>NCO、C<sub>1-3</sub>アルキルS、およびC<sub>1-3</sub>アルキルO<sub>2</sub>Sからなる群から選択され；

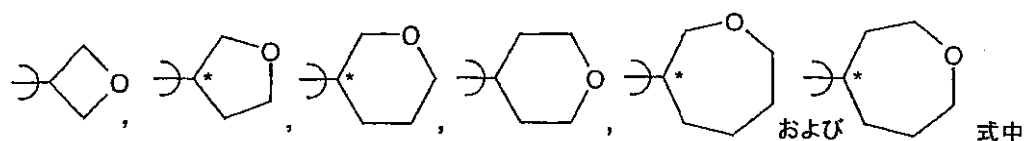
R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルから独立に選択され；

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個以上のR<sup>8</sup>で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり；

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、1個以上のFで置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、およびC<sub>1-6</sub>アルキルSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

Bは、

【化2】



) は、環の結合点を意味する

【0005】

からなる群から選択され；

40

50

$R^9$  は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $OC_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $HO_2C$   
 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OCOC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルキル $OCONHC_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $CONHC_{1-6}$ アルキルからなる群から選択  
 され；

$R^{10}$  は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nは0~4である]

を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表わすのに用いられる。

10

【0007】

基、または基の一部としての用語「アルキル」は直鎖または分岐鎖アルキル基、例え  
 ばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、または  
 t-ブチル基を意味する。

【0008】

用語「飽和ヘテロ環式」は、少なくとも1個の炭素以外の原子を含む飽和環を意味する

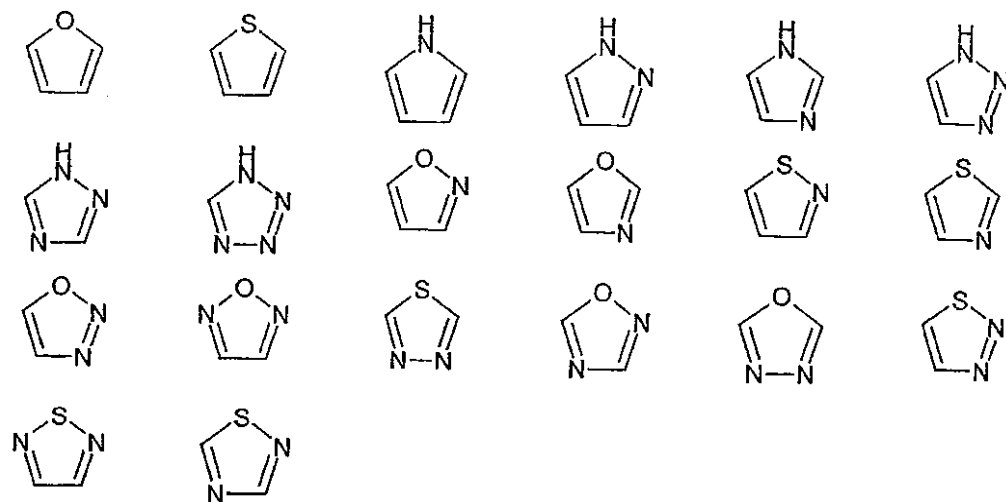
。

【0009】

用語「5員ヘテロアリアル」は以下：

【化3】

20



30

【0010】

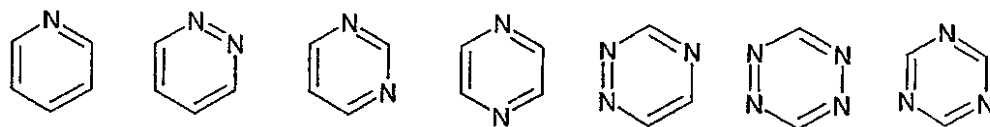
から選択されるヘテロアリアルを意味する。

【0011】

用語「6員ヘテロアリアル」は以下：

【化4】

40



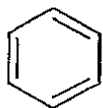
【0012】

から選択されるヘテロアリアルを意味する。

【0013】

用語「6員アリアル」は：

## 【化5】



## 【0014】

を意味する。

## 【0015】

本発明には式(1)の化合物およびその医薬的に許容される誘導体の全ての異性体が包含されることを理解すべきで、全ての幾何異性体、互変異性体、および光学異性体ならびにこれらの混合物(例えば、ラセミ混合物)が含まれる。特にBに対称面がない場合、式(1)の化合物には、星印\*で式中に示されているキラル中心がある。さらに、式(1)中のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が異なる場合は、対応する化合物は、キラル中心と定義される不斉炭素原子により少なくとも1個のキラル中心を含むこと、またそのような化合物は光学異性体の対(すなわち鏡像異性体)の形態で存在することは、当業者なら理解すると思われる。

## 【0016】

本発明の化合物が、置換基としてアミノ基などの塩基性官能基を含む場合があることは理解されることである。そのような塩基性官能基を用いて酸付加塩、特に医薬的に許容される塩を生成させることができる。医薬的に許容される塩としては、Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されているものが挙げられる。そのような塩は無機酸および有機酸から生成させることができる。その代表的な例としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、パモ酸、コハク酸、ピスメチレンサルチル酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、サルチル酸、クエン酸、グルコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、タウロコール酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、シクロヘキシルスルファミン酸、リン酸、および硝酸が挙げられる。

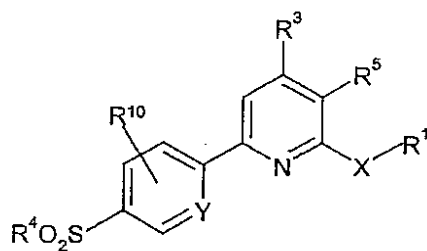
## 【0017】

本発明の化合物が置換基としてカルボキシ基を含む場合があることも理解されることである。そのようなカルボキシ基を用いて塩、特に医薬的に許容される塩を生成させることができる。医薬的に許容される塩としては、Berge, Bighley, and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19に記載されているものが挙げられる。好ましい塩としては、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩が挙げられる。

## 【0018】

本発明の1つの態様において式(IA)

## 【化6】



(IA)

## 【0019】

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩

[上記式中:

Xは、酸素またはNR<sup>2</sup>からなる群から選択され;

10

20

30

40

50

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルキルOC<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルC<sub>0-6</sub>アルキル、C<sub>4-12</sub>橋かけシクロアルキル、A(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>、およびB(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>からなる群から選択され；

R<sup>2</sup>は、HおよびC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択されるか；または

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはペペリジン環などの4～8員飽和ヘテロ環式環を形成しており；

R<sup>3</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキルおよび1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、およびR<sup>9</sup>CONHからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>は、水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、1～5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>NCO、C<sub>1-3</sub>アルキルS、およびC<sub>1-3</sub>アルキルO<sub>2</sub>Sからなる群から選択され；

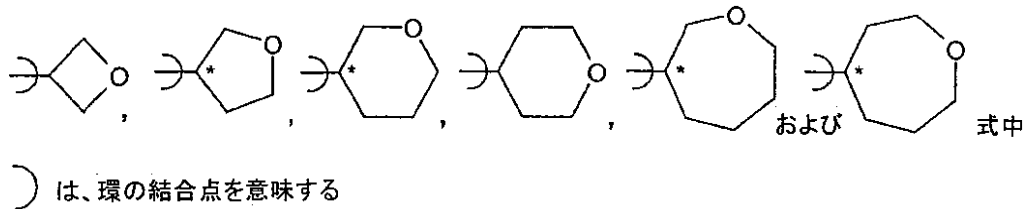
R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルから独立に選択され；

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリールまたは不置換6員アリールであるか、または1個以上のR<sup>8</sup>で置換された5員もしくは6員ヘテロアリールまたは6員アリールであり；

R<sup>8</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、1個以上のフッ素原子で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、1個以上のFで置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>、およびC<sub>1-6</sub>アルキルSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

Bは、

【化7】



【0020】

からなる群から選択され；

R<sup>9</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルOC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、HO<sub>2</sub>C C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCOC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCO、H<sub>2</sub>NC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルOCONHC<sub>1-6</sub>アルキル、およびC<sub>1-6</sub>アルキルCONHC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選択され；

R<sup>10</sup>は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

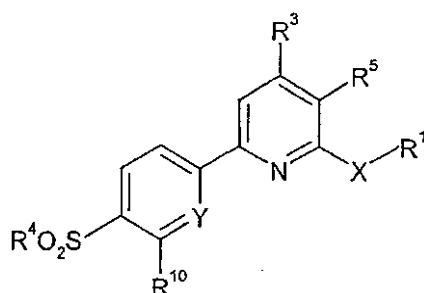
nは0～4である]

が提供される。

【0021】

本発明のもう一つの態様において式(1B)

【化8】



(1B)

10

20

30

40

50

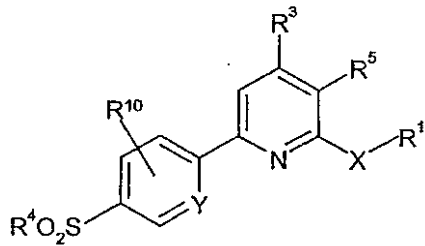
## 【 0 0 2 2 】

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される [ 上記式中、全ての置換基は式(1)の化合物に対して上記で定義したとおりである ]。

## 【 0 0 2 3 】

本発明のもう一つの態様において式(1C)

## 【 化 9 】



(1C)

10

## 【 0 0 2 4 】

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩

[ 上記式中 :

Xは、酸素または $NR^2$ からなる群から選択され ;

Yは、CHまたは窒素からなる群から選択され ;

$R^1$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル、 $OC_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-3}$ アルコキシで置換された $C_{4-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ 橋かけシクロアルキル、 $A(CR^6R^7)_n$ 、および $B(CR^6R^7)_n$ からなる群から選択され ;

$R^2$ は、Hおよび $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選択されるか ; または

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にピロリジン環、モルホリン環、またはペリジン環などの4~8員飽和ヘテロ環式環を形成しているか、または不置換または1個の $R^8$ で置換された5員ヘテロアリアル環を形成しており ;

$R^3$ は、 $C_{1-5}$ アルキルおよび1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキルからなる群から選択され ;

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、および $R^9CONH$ からなる群から選択され ;

$R^5$ は、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル、 $O_2C$ 、ハロゲン、シアノ、 $(C_{1-3}$ アルキル) $_2NCO$ 、 $C_{1-3}$ アルキルS、および $C_{1-3}$ アルキル $O_2S$ からなる群から選択され ;

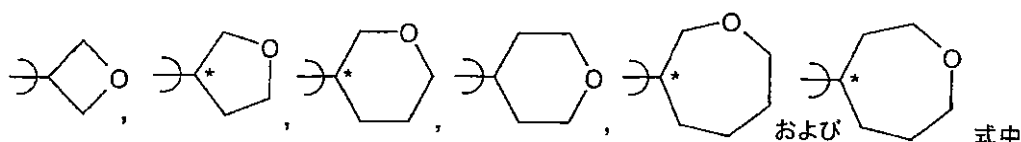
$R^6$ および $R^7$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルから独立に選択され ;

Aは不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個以上の $R^8$ で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり ;

$R^8$ は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、1個以上のFで置換された $C_{1-6}$ アルコキシ、 $NH_2SO_2$ 、および $C_{1-6}$ アルキル $SO_2$ からなる群から選択され ;

Bは、

## 【 化 1 0 】



は、環の結合点を意味する

40

## 【 0 0 2 5 】

50

からなる群から選択され；

$R^9$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $OC_{1-6}$ アルキル、フェニル、 $HO_2C$   
 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OCOC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルキル $CONHC_{1-6}$ アルキル、および $C_{1-6}$ アルキル $CONHC_{1-6}$ アルキルからなる群から選択  
され；

$R^{10}$ は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nは1~4である]

が提供される。

【0026】

本発明のもう一つの態様ではYは炭素である。

10

【0027】

本発明のもう一つの態様では、 $R^1$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{0-6}$ アルキ  
ル、 $C_{1-2}$ アルキルまたは $C_{1-2}$ アルコキシで置換された $C_{5-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ アルキル  
 $OC_{1-3}$ アルキル、および1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキルからなる群から  
選択される。

【0028】

$R^1$ の代表的な例としては、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、n-ブチル、n-ペン  
チル、シクロペンチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、2,2,2-トリフルオロ  
エチル、2-メトキシエチル、およびエチルが挙げられる。

【0029】

$R^1$ のさらなる代表的な例としては、1-メチルエチル、1-エチルプロピル、シクロヘプテ  
ル、シス-4-メチルシクロヘキシル、トランス-4-メチルシクロヘキシル、シクロブチル、  
シクロペンタンメチル、およびトランス-4-(エトキシ)シクロヘキシルが挙げられる。

20

【0030】

本発明のもう一つの態様では、 $R^1$ は、 $A(CR^6R^7)_n$ および $B(CR^6R^7)_n$ からなる群から選択さ  
れる。

【0031】

$R^1$ のさらなる代表的な例としては、ベンジル、4-クロロベンジル、2-フリルメチル、4-  
メチルフェニル、4-フルオロフェニル、4-メトキシフェニル、3-ピリジル、2-クロロフェ  
ニル、3,5-ジフルオロベンジル、3-ピリジルメチル、2-メチルベンジル、2-クロロベンジ  
ル、(S)- -メチルベンジル、(R)- -メチルベンジル、6-メチルピリジン-3-イル、4-メ  
トキシベンジル、4-フルオロベンジル、2-(5-メチルフリル)メチル、4-メチルベンジル、  
4-ピリジルメチル、2-ピリジルメチル、2-(6-メチルピリジン)メチル、2-チオフェニルメ  
チル、4-ピラニルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、2-(5-メチルピラジン)メチル、  
および4-エトキシベンジルが挙げられる。

30

【0032】

$R^1$ のさらなる代表的な例としては、1H-イミダゾール-2-イルメチル、1H-ピラゾール-4-  
イルメチル、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル、(3-メチル-1H-ピラゾール-4-  
イル)メチル、(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イ  
ル)メチル、(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル、(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル  
)メチル、(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル、(5-メチル-3-イソオキサゾ  
リル)メチル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル  
、(6-メチル-3-ピリジル)メチル、2-ピラジニルメチル、(2-メチル-1H-イミダゾール-4-  
イル)メチル、(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル、(4-メチル-1H-イミダゾール-  
2-イル)メチル、(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル、(1,3-ジメチル-1H-ピラゾ  
ール-4-イル)メチル、(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル、(3-メチル-5-イソ  
チアゾリル)メチル、(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル、(3-メチル-4-イソチア  
ゾリル)メチル、[1-(フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル、(2-メチル-3-ピリ  
ジル)メチル、(6-メチル-3-ピリジル)メチル、(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチ  
ル、(5-クロロ-2-ピリジル)メチル、1H-イミダゾール-2-イルメチル、4-エトキシフェニ

40

50

ル、3-クロロ-4-メチルフェニル、(5-クロロ-2-ピリジル)メチル、(6-メチル-3-ピリジル)メチル、2-メチル-3-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、2-ピラジニルメチル、2,6-ジメチル-3-ピリジル、3,4-ジクロロベンジル、5-クロロ-3-ピリジル、6-クロロ-3-ピリダジニル、3,5-ジクロロベンジル、2-カルボキシフェニル、(5-メチル-2-ピリジル)メチル、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル、(5-プロモ-2-ピリジル)メチル、(4-プロモ-4-ピリジル)メチル、(3-メチル-4-イソオキサゾリル)メチル、5-ピリミジニルメチル、(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル、(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル、および(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチルが挙げられる。

【0033】

本発明のもう一つの態様では、 $R^1$ は、 $C_{3-6}$ アルケニルおよび $C_{3-6}$ アルキニルからなる群から選択される。 10

【0034】

$R^1$ のさらなる代表的な例としては、プロパルギルおよびアリルが挙げられる。

【0035】

本発明のもう一つの態様では、 $R^2$ はHまたは $C_{1-2}$ アルキルである。

【0036】

$R^2$ の代表的な例としてはH、メチル、およびエチルが挙げられる。

【0037】

本発明のもう一つの態様では、 $R^3$ は $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CF_3$ 、または $C_{1-4}$ アルキルである。

【0038】

$R^3$ の代表的な例としては $CF_3$ 、 $CH_3$ およびエチルが挙げられる。 20

【0039】

$R^3$ のさらなる代表的な例としては、 $CH_2F$ が挙げられる。

【0040】

本発明のもう一つの態様では、 $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル例えば $C_{1-3}$ アルキルである。

【0041】

$R^4$ の代表的な例としては $CH_3$ が挙げられる。

【0042】

本発明のもう一つの態様では、 $R^4$ は $NH_2$ である。

【0043】

$R^4$ のさらなる代表的な例としては、 $NH_2$ が挙げられる。 30

【0044】

本発明のもう一つの態様では、 $R^5$ は水素または $C_{1-3}$ アルキルである。

【0045】

$R^5$ の代表的な例としてはHまたは $CH_3$ が挙げられる。

【0046】

本発明のもう一つの態様では、 $R^5$ はCN、ハロゲンまたは $CO_2Et$ である。

【0047】

$R^5$ のさらなる代表的な例としては、CN、F、Cl、 $CO_2Et$ が挙げられる。

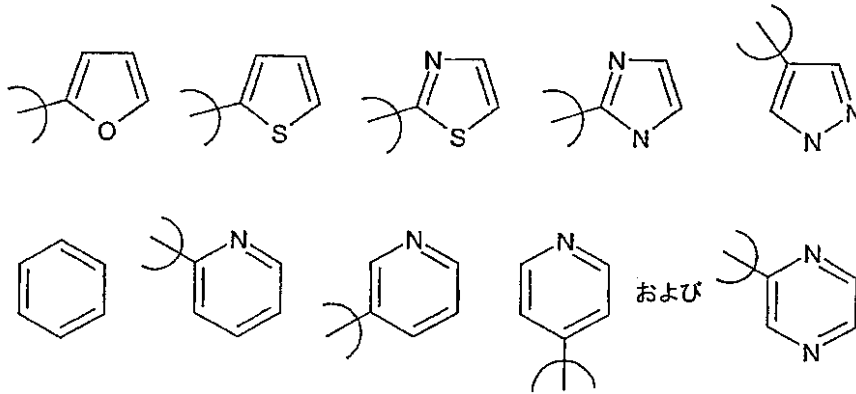
【0048】

本発明のもう一つの態様では、 $R^6$ および $R^7$ は、Hまたはメチルから独立に選択される。もう一つの態様では $R^6$ および $R^7$ のいずれもがHである。 40

【0049】

本発明のもう一つの態様ではAは、

## 【化 1 1】



式中 ) は、環の結合点を意味する

10

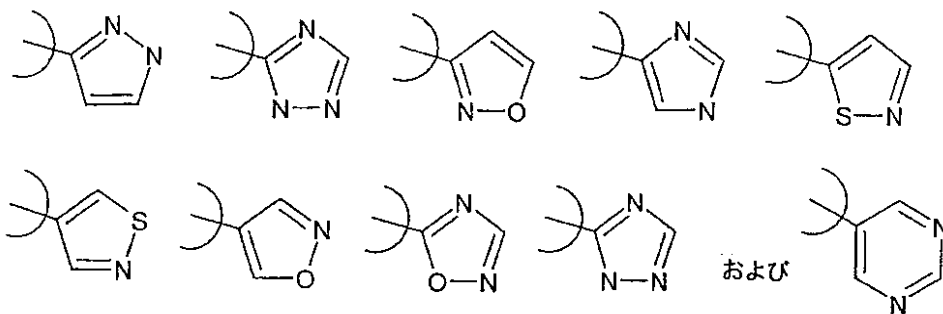
## 【0050】

からなる群から選択され、かつAは、不置換または1個または2個のR<sup>8</sup>で置換されている。

## 【0051】

本発明のもう1つの態様では、Aは、

## 【化 1 2】



式中 ) は、環の結合点を意味する

20

30

## 【0052】

からなる群から選択される。

## 【0053】

本発明のもう1つの態様では、R<sup>8</sup>は、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、1~3個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-3</sub>アルキル(例えばCF<sub>3</sub>)、およびC<sub>1-3</sub>アルコキシからなる群から選択される。

## 【0054】

R<sup>8</sup>の代表的な例としてはF、Cl、CH<sub>3</sub>、メトキシ、およびエトキシが挙げられる。

40

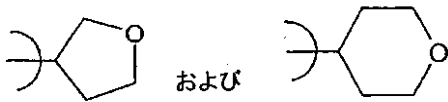
## 【0055】

R<sup>8</sup>のさらなる代表的な例としては、エチル、フルオロメチル、CF<sub>3</sub>、およびBrが挙げられる。

## 【0056】

Bの代表的な例としては、

## 【化 1 3】



## 【 0 0 5 7】

が挙げられる。

## 【 0 0 5 8】

本発明のもう一つの態様では、 $R^9$ は、 $C_{1-6}$ アルキル（例えばエチル）、フェニル、およびアミノメチルからなる群から選択される。

10

## 【 0 0 5 9】

本発明のもう一つの態様では、 $R^{10}$ はHである。

## 【 0 0 6 0】

本発明のもう一つの態様では、式(1)、(IA)、および(1B)の化合物においてnは0~2（例えば1）であるか、または式(1C)の化合物においてnは1または2である。

## 【 0 0 6 1】

本発明のもう一つの態様において、

Xが酸素であり；

YがCHであり；

20

$R^1$ が $A(CR^6R^7)_n$ であり；

$R^3$ が、 $C_{1-5}$ アルキルおよび1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキルからなる群から選択され；

$R^4$ が $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^5$ が、水素、 $C_{1-3}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルキル $O_2C$ 、ハロゲン、および $C_{1-3}$ アルキルSからなる群から選択され；

Aが不置換5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは不置換6員アリアルであるか、または1個以上の $R^8$ で置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルまたは6員アリアルであり；

$R^8$ が、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、1個以上のフッ素原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、および1個以上のFで置換された $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択され；

30

$R^{10}$ が、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

nが0である；

式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩が提供される。

## 【 0 0 6 2】

本発明の好ましい化合物は：

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-2-ピリジンアミン；

4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；

N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；

40

N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；

4-(6-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ)-4-エチル-2-ピリジニル)ベンゼンスルホンアミド；

N-[(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；

N-[(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；

4-{4-メチル-6-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ]-2-ピリジニル}ベンゼ

50

ンスルホンアミド；  
 4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；  
 N-(シクロヘキシルメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-シクロヘキシル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン；  
 4-メチル-N-[(3-メチル-4-イソオキサゾリル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；  
 6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(2-ピリジニルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-シクロヘプチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-(シス-4-メチルシクロヘキシル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-(1-エチルプロピル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-[(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-[(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；  
 N-(シクロペンチルメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 N-[(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；  
 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-2-{[(5-メチル-2-ピリジニル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-2-{[(6-メチル-3-ピリジニル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-2-{[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-{[(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 4-エチル-N-[(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；  
 4-エチル-2-{[(6-メチル-3-ピリジニル)メチル]オキシ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル；  
 6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；  
 である。

【0063】

本発明の特に好ましい化合物は：

N-シクロヘキシル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン；

2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン；

4-メチル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジンアミン；

である。

【0064】

本発明には、上記した本発明の特定の態様の全ての組み合わせも包含されることは理解すべきである。

10

【0065】

本発明の化合物、特に式(1)の化合物は医薬組成物で用いることが意図されているので、それらはそれぞれ実質的に純粋な形態、例えば少なくとも50%純粋、より好適には少なくとも75%純粋、好ましくは少なくとも95%純粋の形態で提供される(%は重量/重量の基準に基づく)。式(1)の化合物の純粋でない調製物は、医薬組成物で用いられるより純粋な形態を調製するのに用いることができる。本発明の中間体化合物の純度についてはそれより重要度は低いが、実質的に純粋な形態が式(1)の化合物に関しては好ましいことは容易に理解されるところである。本発明の化合物は可能なら常に結晶形態で利用可能であることが好ましい。

【0066】

本発明の化合物を結晶化させると、あるいは有機溶媒から再結晶させると、結晶化の溶媒が結晶生成物中に存在する場合がある。本発明ではそのような溶媒和物もその範囲内に含まれる。同様に本発明の化合物を水を含む溶媒から結晶化または再結晶化させる場合がある。そのような場合、水和物が形成されることがある。本発明ではその範囲内に化学量論水和物ならびに凍結乾燥などの処理でもたらされ得る可変量の水を含む化合物も包含される。さらに、異なる結晶化条件により異なる多形体結晶生成物の生成が起る場合がある。本発明ではその範囲内に式(1)の化合物の全ての多形体が包含される。

20

【0067】

本発明の化合物はCOX-2の有効かつ選択的な阻害物質である。この活性は、これらがCOX-1よりもCOX-2を選択的に阻害することができることにより示される。

30

【0068】

このCOX-2の選択的阻害活性を鑑みると、本発明の化合物を、ヒトおよび動物の医療、特にCOX-2の選択的阻害が介在する各種の病態および疾患の痛み(慢性と急性の両方)、熱、および炎症の治療に用いるのは興味あるところである。そのような病態および疾患は当技術分野では周知であり、リウマチ熱；風邪などのインフルエンザまたは他のウイルスの感染が関与する症状；腰や首の痛み；頭痛；歯痛；捻挫および挫傷；筋炎；交感神経依存性痛；滑膜炎；リウマチ性関節炎も含めた関節炎；変形性関節炎も含めた退行性関節疾患；痛風および強直性脊椎炎；腱炎；滑液包炎；乾癬、湿疹、火傷、および皮膚炎などの皮膚関連病態；スポーツによる傷および外科処置や歯科処置などから起る傷などの損傷が挙げられる。

40

【0069】

本発明の化合物は神経因性疼痛の治療にも有用である。神経因性疼痛症候群は神経損傷の後起きその痛みは元の損傷が治癒した後も何ヶ月も何年も続く。神経性損傷は末梢神経、脊髄神経根、脊髄、あるいは脳の特定領域で起こり得る。神経因性疼痛症候群はそれを引き起こした疾病または事象により伝統的に分類される。神経因性疼痛症候群としては：糖尿病性神経障害；坐骨神経痛；慢性腰痛；多発性硬化症疼痛；線維筋肉痛；HIV関連神経因性疼痛；ヘルペス後神経痛や三叉神経痛などの神経痛；および肉体的外傷、歯根切除、癌、毒素、あるいは慢性炎症状態の結果として起る痛みが挙げられる。これらの病態は治療するのが難しく、いくつかの薬が知られているが限られた薬効しかなく、完全なる痛みの制御は達成されることはほとんどない。神経因性疼痛の症状は信じられないくらい色

50

々あり、多くの場合自然発生的なうずくようなまたちくちく刺すような痛み、あるいは持続する燃えるような痛みであると報告されている。加えて、「ちくちくする痛み」(感覚異常症および知覚不全)、触覚に対する高感受性(触覚過敏症)、無害性刺激の後に起る痛みの感覚(動的、静的、または熱的な異痛症)、有害性刺激に対する高感受性(熱的、冷的、機械的な痛覚過敏症)、刺激を取り除いた後の継続する痛みの感覚(痛覚過敏)、あるいは選択的感覚経路がないことまたは不足していること(感覚鈍麻)などの通常は痛くない感覚が関与する痛みがある。

【0070】

本発明の化合物は、COX-2の選択的阻害が介在する他の病態の治療にも有用である。

【0071】

例えば、本発明の化合物は細胞および新生物のトランスフォーメーションならびに転移性腫瘍の増殖を阻害するので、一部の癌性疾患、例えば結腸癌や前立腺癌の治療に有用である。本発明の化合物はまた結腸直腸の腺腫様ポリープの数を減らすのに有用であり、その結果結腸癌になるリスクが減る。本発明の化合物はまたHER-2/neuの過剰発現が関与する癌、特に乳癌の治療にも有用である。

【0072】

本発明の化合物はまた神経フリーラジカル(つまり酸化ストレス)の生成を阻害することで神経損傷を防ぐので、神経発作;癲癇;および癲癇性発作(大発作、小発作、ミオクローヌス癲癇、および部分発作を含む)の治療に有用である。

【0073】

本発明の化合物はまたプロスタノイド誘発平滑筋収縮を阻害するので、月経困難症および早期分娩の治療に有用である。

【0074】

本発明の化合物はまた炎症性肝臓疾患、例えば慢性ウイルス性B型肝炎、慢性ウイルス性C型肝炎、アルコール性肝臓傷害、一次性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、および肝臓移植拒絶反応などの肝臓疾患の治療に有用である。

【0075】

本発明の化合物は炎症性の病態を阻害するので、喘息、アレルギー性鼻炎、および呼吸窮迫症候群;炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎などの消化管疾患;および血管疾患、片頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、ホジキン病、強膜腫、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、類肉腫症、ネフローゼ症候群、ベーチェット症候群、多発性筋炎、歯肉炎、結膜炎、および心筋虚血症の治療に有用である。

【0076】

本発明の化合物はまた網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、および眼組織に対する急性損傷の治療に有用である。

【0077】

本発明の化合物は、痴呆特に退行性痴呆(老人性痴呆、アルツハイマー病、ピック病、ハンチントン病、パーキンソン病、およびクロイツフェルト・ヤコブ病が挙げられる)、および血管性痴呆(多発性脳梗塞性痴呆が挙げられる)、ならびに頭蓋内空間梗塞性の病変、損傷、感染とその関連する病態(HIV感染が挙げられる)、代謝、毒素、酸素欠乏、およびビタミン欠乏が関与する痴呆などの認知障害;および加齢が関与する中程度の認知障害特に年齢関与記憶障害;の治療に有用である。

【0078】

本発明の化合物はまた胃運動促進剤で改善される障害の治療にも有用である。胃運動促進剤により改善される障害としては、腸閉塞例えば術後腸閉塞や敗血症腸閉塞;胃食道逆流障害(GORD、または別名GERD);胃不全麻痺例えば糖尿病性胃不全麻痺;およびその他の腸機能障害例えば非潰瘍性消化不良(NUD)や非心臓性胸痛(NCCP)が挙げられる。

【0079】

本発明のさらなる態様により、ヒトまたは動物の医療で使用するための式(1)の化合物

10

20

30

40

50

が提供される。

【0080】

本発明のさらなる態様により、COX-2が介在する病態を病むヒトまたは動物被験体の治療方法が提供され、その方法はそのような被験体に式(1)の化合物の有効量を投与することを含んでなる。

【0081】

本発明のさらなる態様により、炎症性障害を病むヒトまたは動物被験体の治療方法が提供され、その方法はそのような被験体に式(1)の化合物の有効量を投与することを含んでなる。

【0082】

本発明のさらなる態様により、COX-2が介在する病態の治療用治療薬の製造のための式(1)の化合物の使用が提供される。

【0083】

本発明のもう一つの態様により、炎症性障害の治療用治療薬の製造のための式(1)の化合物の使用が提供される。

【0084】

治療という用語には、特に明白に断らない限り、確定された症状の治療および予防的治療の両方が含まれることを理解されたい。

【0085】

本発明の化合物は有利にも1種以上の他の治療薬と組み合わせて用いることができることは理解されると思われる。付加治療用の好適な薬剤の例としては、5HT<sub>1</sub>作動薬例えばtriptan(例えばsumatriptanまたはnaratriptan); アデノシンA<sub>1</sub>作動薬; EPリガンド; NMDAモジュレーター例えばグリシン拮抗薬; ナトリウムチャンネル遮断薬(例えばlamotrigine); 物質P拮抗薬(例えばNK<sub>1</sub>拮抗薬); カンナビノイド; アセトアミノフェンまたはフェナセチン; 5-リポオキシゲナーゼ阻害薬; ロイコトリエン受容体拮抗薬; DMARD(例えばメトトレキセート); gabapentinとその関連化合物; 三環系抗鬱薬(例えばamitryptilline); 神経安定化型抗痙攣薬; モノアミン作用性取り込み阻害薬(例えばvenlafaxine); マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害薬; 一酸化窒素シンターゼ(NOS)阻害薬例えばiNOS阻害薬またはnNOS阻害薬; 腫瘍壊死因子 放出もしくは作用阻害薬; 抗体治療薬例えばモノクローナル抗体治療薬; 抗ウイルス薬例えばヌクレオシド阻害薬(例えばlamivudine)または免疫系モジュレーター(例えばインターフェロン); オピオイド鎮痛薬; 局所麻酔薬; カフェインなどの刺激物質; H<sub>2</sub>-拮抗薬(例えばranitidine); プロトンポンプ阻害薬(例えばomeprazole); 制酸薬(例えば水酸化アルミニウムまたは水酸化マグネシウム); 整腸剤(例えばsimethicone); 鬱血除去薬(例えばphenylephrine、フェニルプロパノールアミン、pseudoephedrine、oxymetazoline、epinephrine、naphazoline、xylometazoline、propylhexedrine、またはlevo-desoxyephedrine); 鎮咳薬(例えばcodeine、hydrocodone、carmiphen、carbetapentane、またはdextramethorphan); 利尿薬; 鎮静性または非鎮静性抗ヒスタミン薬; が挙げられる。本発明には、1種以上の他の治療薬と組み合わせた式(1)の化合物の使用も包含されることを理解されたい。

【0086】

式(1)の化合物は医薬組成物の形態で簡便に投与される。つまり、本発明のもう一つの態様において、ヒトまたは動物の医療における使用に適合する式(1)の化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。そのような組成物は、1種以上の生理学的に許容される担体または賦形剤と混ぜて従来からのやり方で使用するのに都合良く提供することができる。

【0087】

当業者なら理解すると思われるが、本発明の化合物を、湿式製粉などの公知の製粉方法を用いて製粉して、タブレットの形成あるいはその他の製剤のタイプに適切な粒径を得ることができる。特に、低いバイオアベイラビリティを示す化合物には、本発明の化合物を微細に粉碎した(ナノ粒子)調製物を当技術分野で知られている方法[例えば国際特許出願第WO 02/00196号(SmithKline Beecham)]により調製することができる。

10

20

30

40

50

## 【0088】

式(1)の化合物はどのような適したやり方で投与するのにも製剤化することができる。例えば、局所投与用に、または吸入による投与用に、あるいはより好ましくは経口投与、経皮投与、または非経口投与用に製剤化することができる。医薬組成物は、式(1)の化合物の制御放出を行うことができるような形態にすることもできる。

## 【0089】

経口投与には、本医薬組成物は、許容される賦形剤と混ぜて在来の方法で調製された、例えばタブレット(舌下タブレットを含む)、カプセル、粉末、溶液、シロップ、または懸濁液の形態をとることができる。

## 【0090】

経皮投与には、本医薬組成物は経皮パッチ例えば経皮イオン導入パッチの形態で提供することができる。

## 【0091】

非経口投与には、本医薬組成物は注射または連続輸液として投与することができる(例えば経静脈的、経脈管的、皮下的に)。本組成物は、懸濁液、油性または水性媒体中の溶液または乳液のような形態をとることができ、懸濁剤、安定化剤および/または分散剤などの製剤用調剤を含有していてもよい。注射による投与用には、好ましくはさらに保存剤を加えて、単一用量の供給形体、あるいは複数用量の供給形体をとることができる。

## 【0092】

別の形態として、非経口投与には、本作用成分を粉末形態にして、適切な媒体でもって再構成することもできる。

## 【0093】

本発明の化合物はデポー製剤として製剤化することもできる。そのような長期間作用する製剤は埋め込み(例えば皮下または筋肉内的に)あるいは筋肉内注射により投与することができる。つまり、例えば、本発明の化合物は、適切な高分子もしくは疎水性の材料(例えば許容される油中の乳液として)またはイオン交換樹脂と混ぜて製剤化することができるし、あるいは少しずつ溶ける誘導體、例えば少しずつ溶ける塩として製剤化することもできる。

## 【0094】

上記で述べたように、本発明の化合物は他の治療薬との組み合わせで用いることもできる。つまり本発明はさらなる態様において、さらなる治療薬と一緒に式(1)の化合物を含む組み合わせが提供される。

## 【0095】

上記で言及した組み合わせは、医薬製剤の形態での使用に都合良く提供することができ、従って医薬的に許容される担体もしくは賦形剤が混ぜられた上記で定義した組み合わせを含んでなる医薬製剤は、本発明のさらなる態様をなす。そのような組み合わせの個々の成分は、別々のまたは一緒の医薬製剤で順次的または同時的に投与することができる。

## 【0096】

式(1)の化合物を、同じ疾患状態に対して活性である第2の治療薬と組み合わせて用いる場合、各化合物の用量は、その化合物が単独で使用された場合の用量とは異なる場合がある。適切な用量は、当業者なら容易に解かると思われる。

## 【0097】

ヒト治療用の、式(1)の化合物の推奨される1日当たりの用量は0.01mg/kg~500mg/kg、例えば0.05mg/kg~100mg/kg、さらには0.1mg/kg~50mg/kgであり、1~4個の用量で都合良く投与することができる。採用される正確な用量は、患者の年齢や健康状態、投与の経路により決まるものである。つまり、例えば、1日当たりの用量が0.25mg/kg~10mg/kgは、全身投与に適切であると考えられる。

## 【0098】

式(1)の化合物は、同様の構造の化合物を調製するのに当技術分野で知られている方法により調製することができる。

10

20

30

40

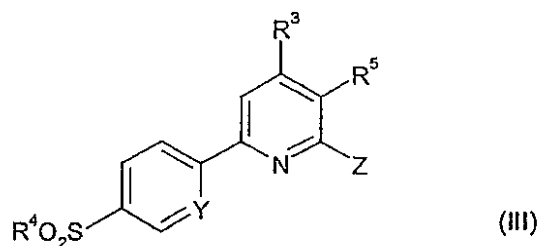
50

【0099】

式(I)の化合物は：

式(II)  $R^1XH$ で表わされる化合物またはその保護誘導体と、式(III)

【化14】



10

【0100】

[上記式中、Xは定義したとおりであり、Zはハロゲン（例えばF、Cl、Br、またはI）またはスルホン酸塩（例えば(4-メチル)ベンゼンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩）である]で表わされる化合物を反応させること；その後必要な場合は式(I)の化合物をもう1つの式(I)の化合物に相互変換させること；および/または式(I)の化合物の保護誘導体を脱保護させること；を含んでなる方法により調製することができる。

20

【0101】

式(I)の化合物の合成の全体を以下の図式1に示すが、ここでは、特にそうでないと断らない限り  $R^1 \sim R^3$ 、 $R^5$ 、XおよびYは式(I)で定義したとおりであり、 $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、Zはハロゲン[例えばF、Cl、Br、またはI]またはスルホン酸塩[例えば(4-メチル)ベンゼンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩]であり；LDAはリチウムジイソプロピルアミドであり；THFはテトラヒドロフランである。

【0102】

図式1を参照するに、 $R^5 = Cl$ である式(I)のピリジンは、 $R^5 = H$ である式(I)のピリジンを溶媒[例えば酢酸]中室温にて塩素化剤[例えばN-クロロスクシンイミド]で処理することにより得ることができる。

30

【0103】

図式1を参照するに、 $X = NR^2$ である場合、式(I)の化合物は、式(III)の化合物を式(II)のアミンで処理することにより調製することができる。これは、溶媒例えばニトリル（例えばメチルニトリル）中で、高められた温度（例えば約50 ~ 還流温度）で都合良く行われる。溶媒の代わりにアミンの過剰量を用いることもできる。

【0104】

別のやり方として、式(II)のアミンによる式(III)の化合物の処理は、溶媒例えば第三級アミン（例えばNMP[N-メチルピロリジノン]）中で、高められた温度（例えば120 ~ 250）で、マイクロ波照射有りまたは無しで都合良く行われる。

【0105】

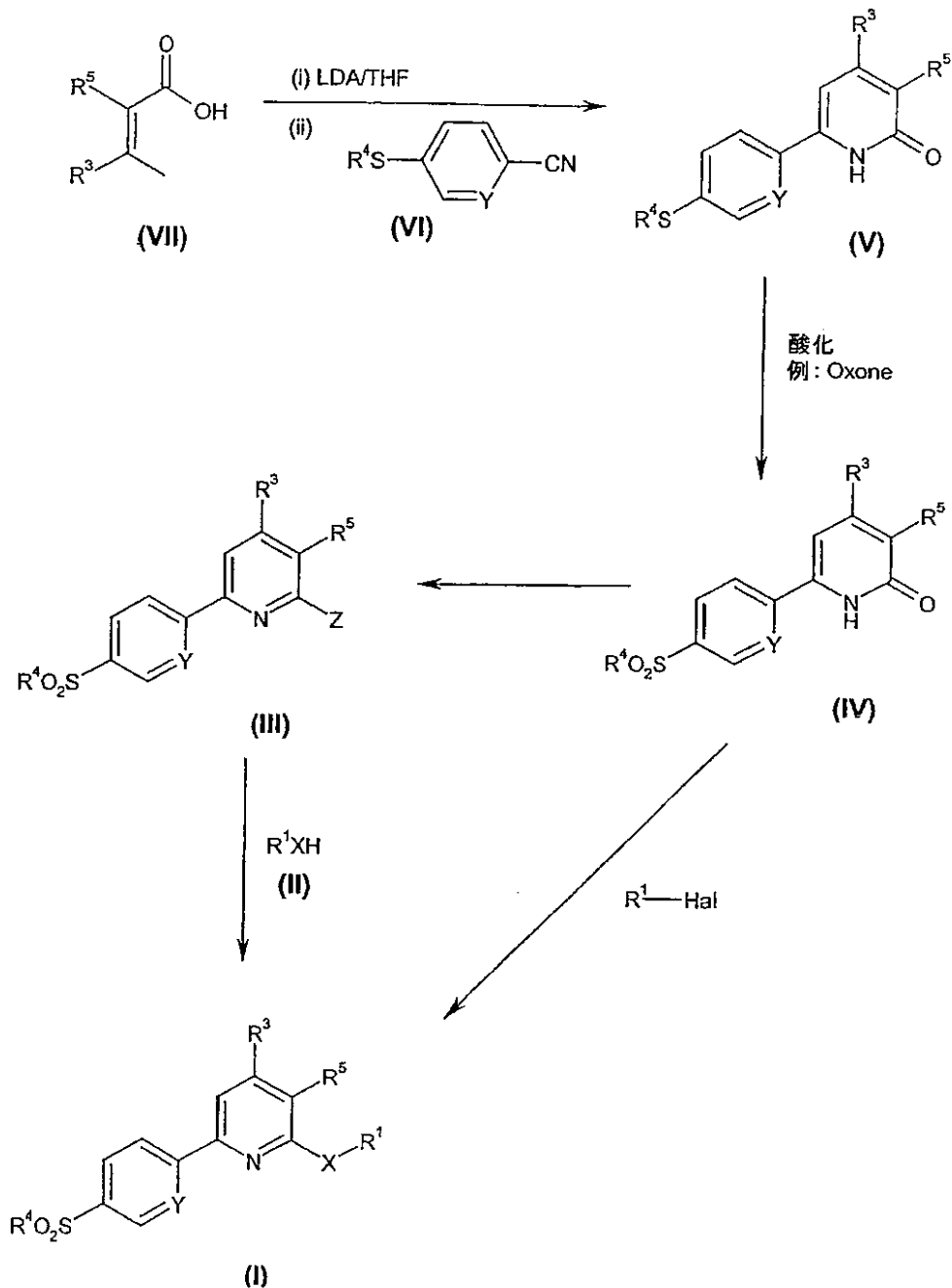
別のやり方として、式(II)のアミンによる式(III)の化合物の処理は、触媒量のパラジウム塩[例えば酢酸パラジウム(II)]、ホスフィンリガンド[例えば2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)]、および塩基[例えば炭酸セシウムまたはナトリウムt-ブトキシド]の存在下で行うこともできる。この反応は都合良くは溶媒[例えばトルエンまたは1,4-ジオキサン]中高められた温度で行われる。

40

【0106】

図式1

## 【化15】



10

20

30

## 【0107】

別のやり方として、式(II)のアミンによる式(III)の化合物の処理は、例えば水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に行うこともできる。この反応は都合良くは溶媒 [ 例えばTHF、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) またはNMP (N-メチルピロリジノン) ] 中、周囲温度と高められた温度の間の温度 [ 例えば高められた温度 ] で、マイクロ波照射有りまたは無しで行われる。

40

## 【0108】

図式1を参照するに、 $X=0$ の場合、式(I)の化合物は、式(III)の化合物を、例えば水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に式(II)のアルコールで処理することにより調製することができる。この反応は都合良くは溶媒 [ 例えばTHF ] 中周囲温度と還流温度の間の温度で行われる。

## 【0109】

別のやり方として、 $X=0$ の場合、式(I)の化合物は、式(IV)の2-ピリドン、塩基 [ 例え

50

ば炭酸銀]の存在下に溶媒[例えばDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)またはn-ペンタン]中でハロゲン化アルキルで処理することにより調製することができる。

【0110】

別のやり方として、X=0の場合、式(IV)の2-ピリドン、式(II)のアルコール、ジアルキルアゾジカルボン酸塩[例えばジイソプロピルアゾジカルボン酸塩]、トリアルキル-またはトリアリールホスフィン[例えばトリブチルホスフィンまたはトリフェニルホスフィン]を用いて、Mitsunobu反応により式(I)の化合物に変換することができる。この反応は都合良くは溶媒[例えばクロロホルムまたはTHF]中で行う。

【0111】

図式1を参照するに、 $R^5 = H$ である式(IV)の2-ピリドンは、例えばアセトニトリルなどの溶媒中で周囲温度と高められた温度の間の温度[例えば高められた温度]においてフッ素化剤[例えばSELECTFLUOR(商標)(1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4,-ジアゾニアビスククロ[2.2.2]オクタンピス-テトラフルオロホウ酸塩)]で処理することにより、 $R^5 = F$ である式(IV)の2-ピリドンに変換することができる。

10

【0112】

図式1を参照するに、 $R^5 = H$ である式(IV)の2-ピリドンは、例えば酢酸などの溶媒中で周囲温度においてハロゲン化剤[例えばN-クロロスクシンイミドまたはN-ブロモスクシンイミド]で処理することにより、 $R^5 = Cl$ または $Br$ である式(IV)の2-ピリドンに変換することができる。

【0113】

図式1を参照するに、式(IV)の2-ピリドンの、Zが塩素または臭素である対応する式(III)のピリジンへの変換は、例えばオキシハロゲン化リン[例えばオキシ塩化リン]などの溶媒中のハロゲン化リン類[例えば塩化リン(V)]を用いて、周囲温度と高められた温度の間の温度[例えば高められた温度]で都合良く行われる。Zが塩素または臭素である式(III)の化合物は、標準的な相互変換法、例えば'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' by Richard Larock (VCH, 1989)[参照により本明細書に組み込む]に記載されているもののような手法を用いて、Zがフッ素またはヨウ素である式(III)の化合物に変換することができる。

20

【0114】

別のやり方として、式(IV)の2-ピリドンの、Zがスルホン酸塩である対応する式(III)のピリジンへの変換は、例えば含窒素溶媒[例えばピリジン]のような溶媒中で、例えばハロゲン化スルホニル[例えば塩化(4-メチル)ベンゼンスルホニル]や無水スルホン酸[例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物]のような試薬を用いて都合良く行われる。

30

【0115】

都合良くは図式1に示されている酸化は、例えばペルオキシモノ過硫酸カリウム(Oxone[商標]として知られている)のようなモノ過硫酸塩化合物を用いて行われ、その反応は、例えばアルコール水溶液[例えばメタノール水溶液]のような溶媒中-78 と周囲温度の間の温度で行われる。

【0116】

別のやり方として、図式1に示されている酸化は、タングステン酸ナトリウム二水和物の存在下に過酸化水素を用いて行うこともできる。この反応は例えば酢酸などの溶媒中周囲温度と還流温度(例えば50 )の間の温度で行うことができる。

40

【0117】

図式1を参照するに、式(V)のピリドンは、E. M. Brown, S. Gil, R. Mestres and M. Pavra in Synthesis, 2000, 2, pp 273-280に記載されている方法[参照により本明細書に組み込む]に従って、式(VII)の、-不飽和酸を、-78 にあるTHF中のLDA 2当量、次いで式(VI)のニトリルで処理することにより都合良く調製される。

【0118】

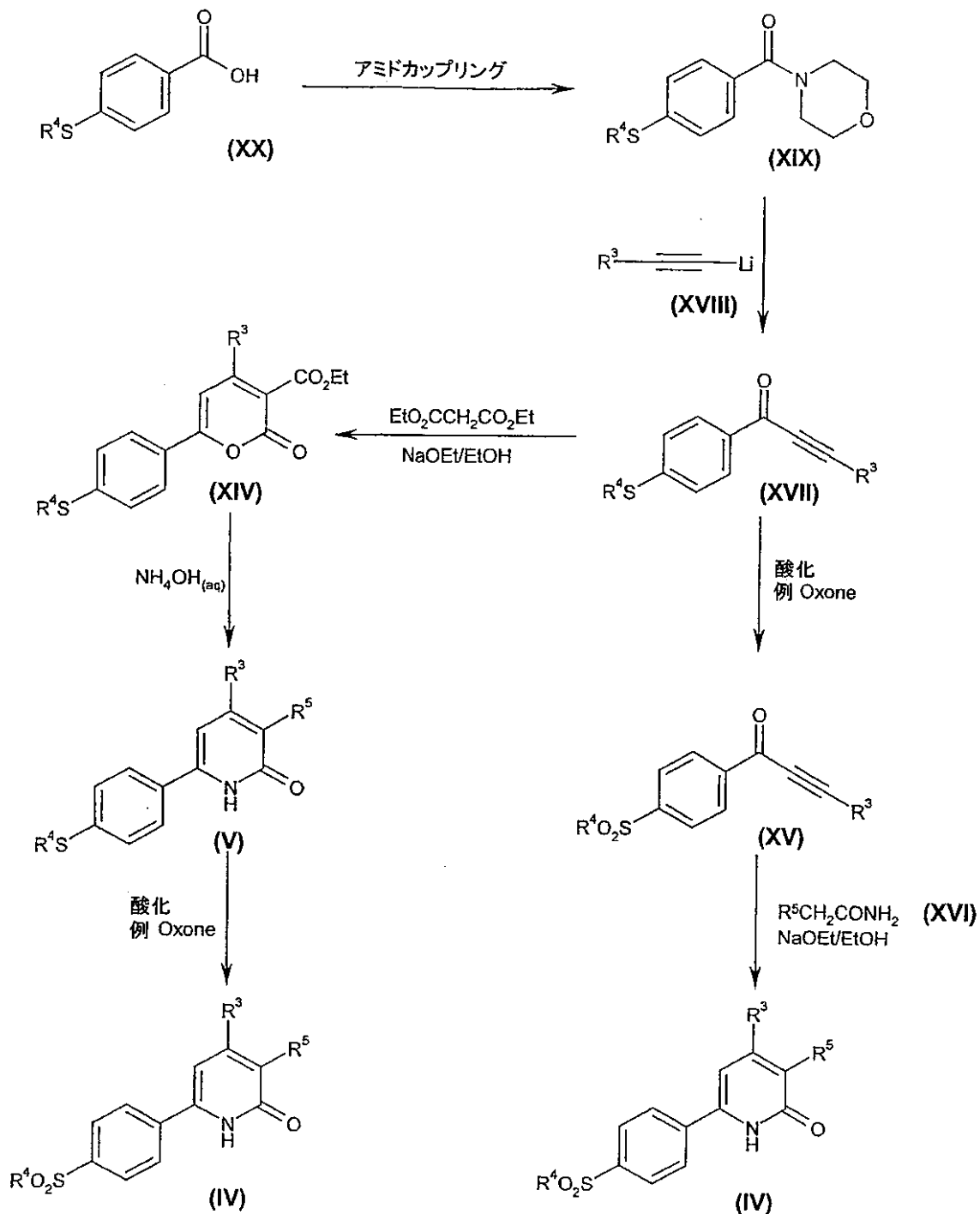
別のやり方として、式(IV)および(V)のピリドンは、以下の図式2に示されているようにして調製することができる。

50

【 0 1 1 9 】

図式 2

【 化 1 6 】



10

20

30

40

【 0 1 2 0 】

図式 2を参照するに、式 (V) の化合物 ( $R^5 = H$ ) は、式 (XIV) の化合物をアンモニアで処理することにより調製することができる。この反応は、高められた温度で密閉容器中にあ  
る濃アンモニア水溶液とジオキサンの混合物中で都合良く行われる。

【 0 1 2 1 】

図式 2を参照するに、式 (XIV) の化合物は、式 (XVII) の化合物を、例えば水素化ナトリウムまたは金属アルコキッド (例えばナトリウムエトキッド) のような塩基の存在下にマ  
ロン酸ジアルキル (例えばマロン酸ジエチル) で処理することにより得ることができる。  
この反応は、例えば THF またはアルコール (例えばエタノール) のような溶媒中で都合良

50

く行われる。

【0122】

図式 2を参照するに、式(IV)の化合物( $R^5$  H)は、式(XV)の化合物を、例えば水素化ナトリウムまたは金属アルコキシド(例えばナトリウムエトキシド)のような塩基の存在下に式(XVI)の化合物で処理することにより調製することができる。この反応は、例えばTHFまたはアルコール(例えばエタノール)のような溶媒中で都合良く行われる。

【0123】

図式 2を参照するに、式(XIX)の化合物は、例えばアルキニルリチウム類またはアルキニルGrignard試薬などのアルキニル金属類で処理することにより式(XVII)の化合物に変換することができる。この反応は、例えばTHFのような溶媒中で、 $-78$  と周囲温度の間の温度で都合良く行われる。

10

【0124】

図式 2を参照するに、式(XIX)の化合物は、式(XX)の化合物を、THFなどの溶媒中の例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)のようなアミドカップリング剤の存在下にモルホリンで処理することにより得ることができる。この反応は、例えばトリエチルアミンまたは(N,N-ジイソプロピル)エチルアミンなどの塩基の存在下に行うこともできる。

【0125】

$R^3$ 、 $R^5$ およびYが式(I)の化合物に対して定義したとおりであり、Zがハロゲン[F、Cl、Br、またはI]またはスルホン酸塩[例えば(4-メチル)ベンゼンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩]であり、 $R^4$ が $NH_2$ である式(III)の中間体の合成を以下の図式 3に示す。Pは適切な保護基を意味する。

20

【0126】

図式 3を参照するに、式(IX)の化合物は図式 1で述べたと同様な方法で式(VII)の化合物から調製することができる。このベンゾニトリル(VIII)のスルホンアミド官能基の保護は、標準的な条件の下で導入することができる例えば2-(トリメチルシリル)-エトキシメチル(SEM)基のようなシリコン保護基を用いて行うことができる。

【0127】

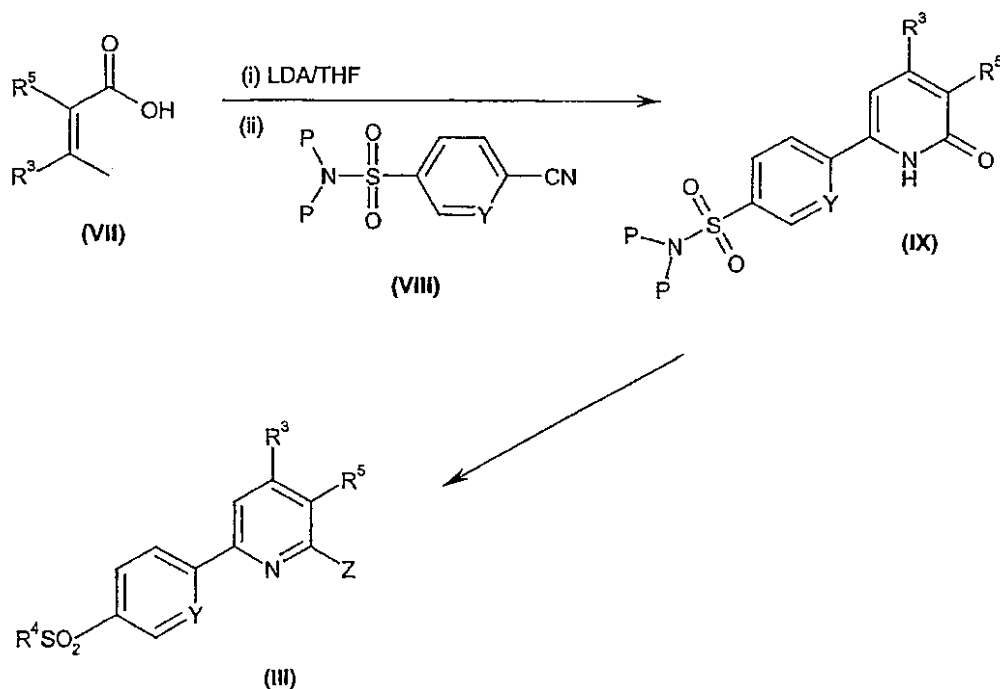
図式 3を参照するに、式(IX)の2-ピリドンの、Zがハロゲンである対応する式(III)のピリジンへの変換は、例えばオキシハロゲン化リン(例えばオキシ塩化リン)のような溶媒中のハロゲン化リン類(例えば塩化リン(V))を用いて、周囲温度と高められた温度の間の温度(例えば高められた温度)において都合良く行われる。

30

【0128】

図式 3

## 【化 1 7】



10

20

## 【 0 1 2 9】

別のやり方として、式 (IX) の 2-ピリドンの、Z がスルホン酸塩である対応する式 (III) のピリジンへの変換は、例えば含窒素溶媒（例えばピリジン）などの溶媒中で、例えばハロゲン化スルホニル（例えば塩化(4-メチル)ベンゼンスルホニル）またはスルホン酸無水物（例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物）のような試薬を用いて都合良く行われる。

## 【 0 1 3 0】

(IX) の (III) への変換に関して図式 3 の関連で上記で述べた別のやり方の全てにおいて、保護基の分離は、THF などの好適な有機溶媒中のフッ化物源例えばフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) を用いて、周囲温度と還流温度の間の温度で行うことができる。

30

## 【 0 1 3 1】

式 (III) の中間体の式 (I) の化合物への変換は、図式 1 に対して述べたようにして行うことができる。1 つの変形態では、スルホンアミド官能基上の窒素保護基は、式 (III) の中間体の式 (I) の化合物への変換の間もそのままつけておくことができる。状況によっては、保護基の分離は中間体 (III) を R<sup>1</sup>XH (II) で処理する際に起る。別のやり方としては、保護基は、上で述べた標準的な脱保護条件を用いて、(III) を (II) で処理した後に分離することもできる。

## 【 0 1 3 2】

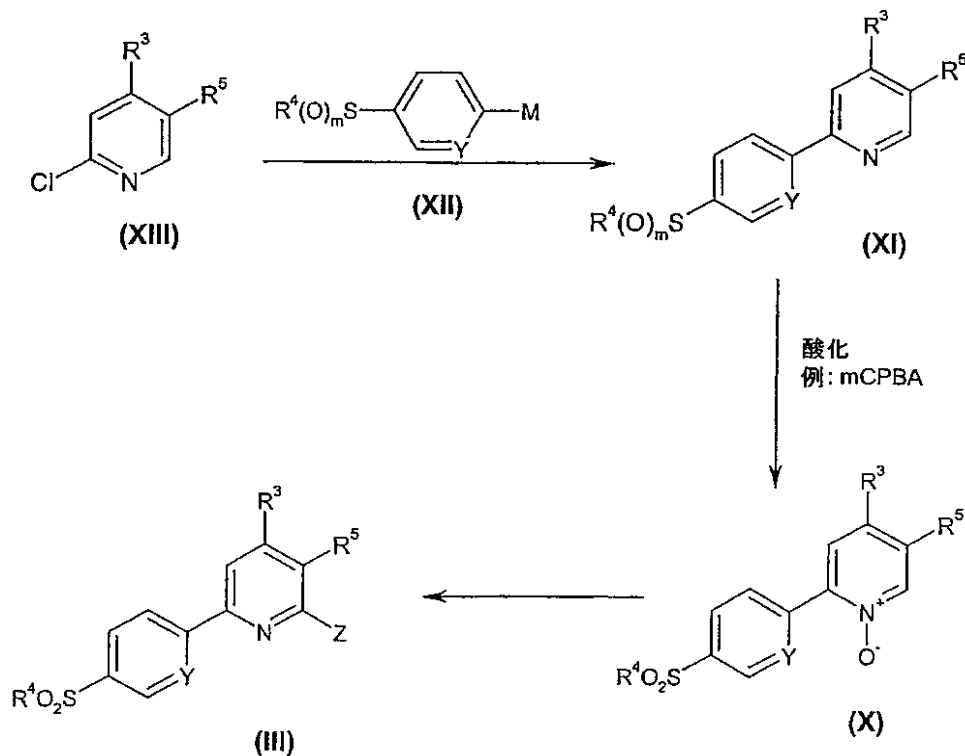
図式 1 の 1 つの変形態において、Z が F、Cl、Br、および I などのハロゲンであり、Y=C である式 (III) の化合物は、以下の図式 4 に従って合成することができる。特に断らない限り R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、および Y は式 (I) で定義したとおりであり、R<sup>4</sup> は C<sub>1-6</sub> アルキルであり、M は B(OH)<sub>2</sub> または B(OR)<sub>2</sub> を表わし、m は 0、1、または 2 である。

40

## 【 0 1 3 3】

図式 4

## 【化18】



10

20

## 【0134】

図式 4を参照するに、式 (XIII)の化合物は、例えば水/トルエン混合物、水/ジメトキシエタン混合物または1,4-ジオキサンのような溶媒中で、パラジウム源例えばパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>またはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、リガンド例えばトリフェニルホスフィンまたはトリ(t-ブチル)ホスフィン、および塩基例えば炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、またはフッ化カリウムを用いて、Suzukiカップリング反応を経て式 (XI)の化合物に変換することができる。

30

## 【0135】

都合良くは、図式 4に示されている酸化は、例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような塩素系溶媒、あるいは塩素系溶媒と重炭酸ナトリウム (NaHCO<sub>3</sub>) 水溶液の混合物中の3-クロロペルオキシ安息香酸 (m-CPBA) を用いて行う。この酸化は0 と周囲温度の間の温度で行う。

## 【0136】

別のやり方として、図式 4に示されている酸化は、の式 (XI)化合物 (m = 0) を、先ずoxoneで、次いで例えばジクロロメタンまたはクロロホルムのような塩素系溶媒、あるいは塩素系溶媒と重炭酸ナトリウム (NaHCO<sub>3</sub>) 水溶液の混合物中のmCPBAで処理する、2段階法で都合良く行うことができる。この酸化は0 と周囲温度の間の温度で行う。

40

## 【0137】

(X)の中間体 (III)への変換は、(X)を、例えばオキシハロゲン化リン (例えばオキシ塩化リン) などの溶媒中、周囲温度と高められた温度の間の温度 (例えば高められた温度) で、ハロゲン化リン類 (例えば塩化リン (V)) で処理することにより都合良く行うことができる。

## 【0138】

式 (XIII)のピリジンは既知の化合物であるか、またはR<sup>3</sup>が1~5個のフッ素原子で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキルである場合は、標準的な変換により2-クロロイソニコチン酸から調製することができる。例えば、R<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>FまたはCHF<sub>2</sub>である場合、これは、ボランを用いて2-クロロイソニコチン酸を還元し次いでDASTなどの好適な試薬を用いて得られたアルコール

50

をフッ素化することにより、または上記アルコールを酸化し次いでDASTなどの好適な試薬で得られたアルデヒドをフッ素化することにより都合良く行うことができる。

## 【0139】

式(I)の化合物またはその中間体を調製するための図式 1~4に記載された反応は、置換基によっては適用できないこともあることは当業者には理解されると思われる。

## 【0140】

さらに、所望の式(I)の化合物を得るのに図式 1~4に記載された変換反応を記載されているのとは違った順序で行うこと、あるいは変換反応の1つまたは複数を改変することが必要になる場合があることは当業者なら理解されると思われる。

## 【0141】

式(I)の化合物は、式(I)の他の化合物を前駆体として利用して、相互変換により調整することができることは当業者なら理解されると思われる。アルキル化などの好適な相互変換は当業者には周知であり、多くの標準的な有機化学の教科書、例えば 'Advanced Organic Chemistry' by Jerry March, fourth edition (Wiley, 1992)に記載されている [参照により本明細書に組み込む]。例えば、 $R^1$ が、 $C_{1-6}$ アルキル、1~5個のフッ素原子で置換された $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{3-6}$ アルケニル、 $C_{3-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル $C_{0-6}$ アルキル、 $C_{4-12}$ 橋かけシクロアルキル、 $A(CR^5R^6)_n$  [但しnはゼロではない]、または $B(CR^5R^6)_n$ である式(I)の化合物は、 $R^1$ がHである対応する式(I)の化合物をアルキル化することにより調製することができる。

10

## 【0142】

$R^4$ が $NHCOR^6$ である式(I)の化合物を得るための、 $R^4$ が $NH_2$ である式(I)の化合物のアシル化は通常の方法、例えば 'Advanced Organic Chemistry', pp 417-424 [参照により本明細書に組み込む]に記載されているもののような通常のアシル化剤を用いることを行うことができる。

20

## 【0143】

当業者なら理解するように、式(I)の化合物の合成の段階において分子内の反応性基の1つまたは複数を保護して望ましくない副反応を防ぐことが必要あるいは望ましい場合がある。式(I)の化合物の調製で使用される保護基は通常の方法で使用することができる。例えば 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora W. Green and Peter G. M. Wuts, third edition, (Wiley, 1999)に記載されているもの [参照により本明細書に組み込む]を参照されたい。ここにはそのような基の除去方法も記載されている。

30

## 【0144】

式(II)のアミンおよびアルコールは既知の化合物であるか、または文献にある方法、例えば 'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' by Richard Larock (VCH, 1989)に記載されている方法 [参照により本明細書に組み込む]により調製することができる。

## 【0145】

式(VI)のベンゾニトリルは既知の化合物であるか、または文献にある方法、例えば G. A. twell et al in Anti-Cancer Drug Design 1996, 11, 553に記載されている方法 [参照により本明細書に組み込む]により調製することができる。Y = Nの場合、式(VI)のニトリルは、5-プロモ-2-ピリジンカルボニトリルを適切な求核試薬例えばナトリウムメタンチオラートで処理することにより得ることができる。

40

## 【0146】

式(VII)の、-不飽和酸は既知の化合物であるか、または文献にある方法、例えば C. Kuroda et al in Tetrahedron 2000, 56, 6441に記載されている方法 [参照により本明細書に組み込む]により調製することができる。

## 【0147】

上記した中間体のあるものは新規な化合物であり、本明細書における全ての新規な中間体は本発明のさらなる態様を形成することは理解すべきである。式(III)および(IV)の化合物は重要な中間体であり、本発明の特定の態様をなす。

50

## 【0148】

都合良くは、本発明の化合物は後処理の後遊離塩基の形態で単離される。本発明の化合物の医薬的に許容される塩は通常の方法を用いて調製することができる。

## 【0149】

本発明の化合物の溶媒和物（例えば水和物）は、上記した工程段階の1つの後処理操作の際に形成させることができる。

## 【実施例】

## 【0150】

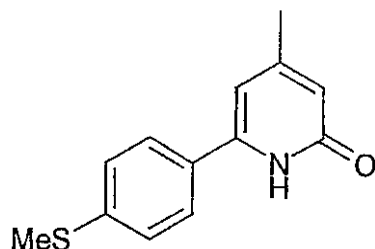
以下の中間体実施例および化合物実施例は本発明を説明するものであるが、決して本発明を限定するものではない。全ての温度の単位は °C である。シリカクロマトグラフィーは、Biotageのカラムクロマトグラフィーカートリッジを用いて行われるフラッシュカラムクロマトグラフィーか、または15mmHg下でVarian Mega Bond Elut (Si) カートリッジ (A nachem) を用いた固体相抽出 [Solid Phase Extraction] (SPE) クロマトグラフィーを意味する。薄層クロマトグラフィー (TLC) はシリカプレート上で行った。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルはBruker DPX400分光計を使用して記録した。分析HPLCは、水 (溶媒 A) 中の0.1% $\text{HCO}_2\text{H}$ および0.01 M 酢酸アンモニウムと、アセトニトリル (溶媒 B) 中の0.05% $\text{HCO}_2\text{H}$ および5%水で溶離するSupelcosil LCABZ+PLUS カラム (3.3cm x 4.6mm ID) で行い、流量3 mL/分で次の溶離勾配を用いた：0~0.7分は0%B、0.7~4.2分は100%Bに直線勾配、4.2~5.3分は0%B、5.3~5.5分は0%B。マススペクトル (MS) は、エレクトロスプレイプラス [ (ES+veでMH+およびM(NH<sub>4</sub>)+分子イオンが得られる) ] モードまたはエレクトロスプレイマイナス [ (ES-veで(M-H)-分子イオンが得られる) ] モードでWaters ZQ マススペクトロメーターで記録した。質量誘導型分取HPLCは、水 (溶媒 A) 中の0.1% $\text{HCO}_2\text{H}$ と、アセトニトリル (溶媒 B) 中の0.05% $\text{HCO}_2\text{H}$  / 5%水で溶離するSupelco ABZ+ カラム (10cm x 10mm ID、5 $\mu\text{m}$ ) で行い、LC保持時間による次の10分溶離勾配を用いた：1.5~2.2分、0 30%B；2.0~2.8分、5 30%B；2.5~3.0分、15 55%B；2.8~4.0分、30 80%B；3.8~5.5分、50 90%B。このマススペクトル (MS) は、エレクトロスプレイプラス [ (ES+veでMH+およびM(NH<sub>4</sub>)+分子イオンが得られる) ] モードまたはエレクトロスプレイマイナス [ (ES-veで(M-H)-分子イオンが得られる) ] モードでMicromass ZMD マススペクトロメーターで記録した。既に定義したものに加えて、次の略記号を用いる：Me、メチル；NMP、N-メチルピロリジノン；THF、テトラヒドロフラン。

## 【0151】

## 中間体 1

## 4-メチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2-ピリドン

## 【化19】



## 【0152】

-78 °C で窒素雰囲気下にあるリチウムジイソプロピルアミド (ヘプタン/THF/エチルベンゼン中の2M溶液50mL、0.1モル) のTHF (50mL) 攪拌溶液に3-メチル-2-ブテン酸 (5g、0.05モル) のTHF (50mL) 溶液を滴下で加えた。この反応を0 °C に30分間加温した。-78 °C に冷やした後、4-(メチルチオ)ベンゾニトリル (7.45g、0.05モル) のTHF (50mL) 溶液を滴下で加えた。添加が完了した時点で、反応物を室温に加温し、3時間攪拌した。この反応に水 (150mL) および酢酸エチル (100mL) を加え、得られた沈殿物を濾過し、酢酸エチルで

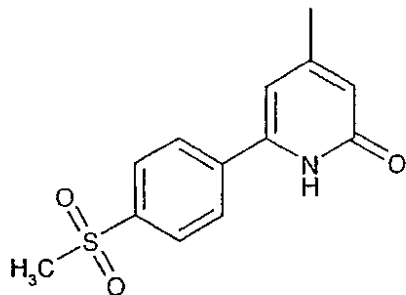
洗い、乾燥させて標題化合物 (4.96g、43%) を得た。LC保持時間2.75分、MS m/z 232 (MH<sup>+</sup>)。

【0153】

中間体 2

4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリドン

【化20】



10

【0154】

0 のメタノール (150mL) 中の中間体 1 (3.7g、16.0ミリモル) の攪拌混合物に、水 (100mL) 中のOxone[商標] (29.5g、48.0ミリモル) の懸濁液を少しずつ加えた。反応を室温まで加温し、14時間攪拌した。メタノールを真空中で飛ばし、得られた残留物を炭酸ナトリウム飽和水溶液 (1L) とクロロホルム (500mL) とに分配させ、分けた。水層をさらにクロロホルム (3 x 200mL) で抽出し、その合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (3.20g、76%) を得た。LC保持時間2.20分、MS m/z 264 (MH<sup>+</sup>)。

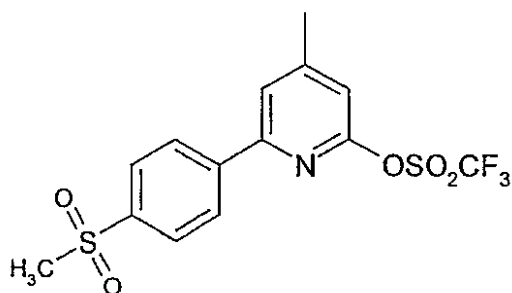
20

【0155】

中間体 3

4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-トリフルオロメタンスルホン酸塩

【化21】



30

【0156】

0 で窒素雰囲気下にある中間体 2 (3.20g、12.2ミリモル) のピリジン (150mL) 攪拌溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.46mL、14.6ミリモル) を滴下で加えた。0 で1時間攪拌した後、ピリジンを真空中で飛ばし、その残留物を水 (200mL) とジクロロメタン (200mL) とに分配させた。層を分け、水相をさらにジクロロメタン (3 x 100mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (4.27g、89%) を得た。LC保持時間3.48分、MS m/z 396 (MH<sup>+</sup>)。

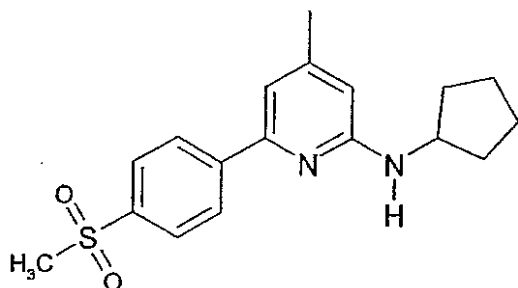
40

【0157】

実施例 1

N-シクロペンチル-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

## 【化 2 2】



10

## 【0158】

中間体 3 (60mg、0.15ミリモル) およびシクロペンチルアミン (60 $\mu$ L、0.76ミリモル) のNMP (2mL) 攪拌溶液を180 $^{\circ}$  で14時間加熱した。溶媒を除去し (真空遠心分離)、シリカクロマトグラフィーで精製し、シクロヘキサン 酢酸エチルの勾配で溶離して標題化合物 (17mg、TLC  $R_f$  0.45、1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) を得た。MS  $m/z$  331 ( $MH^+$ )。

## 【0159】

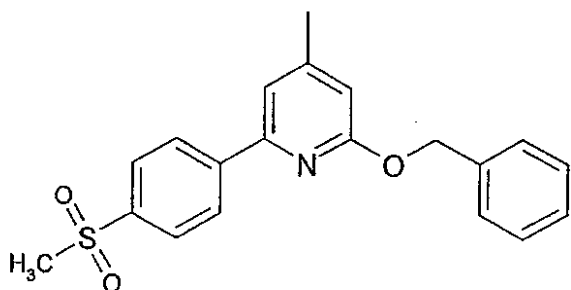
## 実施例 2

2-ベンジルオキシ-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン

20

## 経路 A

## 【化 2 3】



30

## 【0160】

中間体 2 (24mg、0.09ミリモル) のDMF (0.5mL) 攪拌溶液に炭酸銀 (28mg、0.10ミリモル)、次いで臭化ベンジル (13 $\mu$ L、0.11ミリモル) を加えた。この反応を暗室にて14時間室温で攪拌し、その後ジエチルエーテル (5mL) で希釈し、濾過し、水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (30mg、93%) を得た。LC保持時間3.54分、MS  $m/z$  354 ( $MH^+$ )。

## 【0161】

## 経路 B

室温で窒素雰囲気下にある水素化ナトリウム (9mg、0.22ミリモル) のDMF (2mL) 攪拌懸濁液にベンジルアルコール (0.02mL、0.19ミリモル) を加えた。1時間攪拌した後、この反応混合物を中間体 3 (50mg、0.13ミリモル) に加え、この反応物をマイクロ波照射で250 $^{\circ}$  に加熱した。冷やした後、溶媒を真空中で飛ばし、その残留物を水 (5mL) とジクロロメタン (5mL) とに分配させた。この層を分け、水相をさらにジクロロメタン (2 x 5mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 TLC  $R_f$  0.31 (1:3 酢酸エチル:シクロヘキサン) を得た。LC保持時間3.54分、MS  $m/z$  354 ( $MH^+$ )。

40

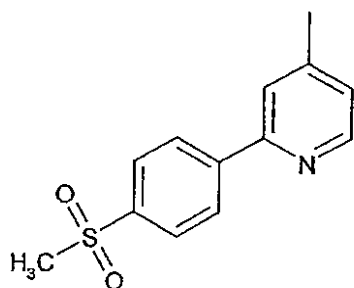
## 【0162】

## 中間体 4

50

## 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-メチルピリジン

【化 2 4】



10

【0163】

窒素雰囲気下にある2-クロロ-4-メチルピリジン (3g、23.5ミリモル)、4-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (5.64g、28.2ミリモル)、リン酸カリウム (12.0g、56.4ミリモル) およびDMF (50mL) の混合物にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (1.36g、1.18ミリモル) を加えた。120 で14時間加熱した後、反応を冷やし、DMFを真空中で飛ばした。この残留物を酢酸エチル (100mL) と水 (100mL) とに分配させ、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (4.29g、74%) TLC  $R_F$  0.19 (1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) を得た。LC保持時間2.36分、MS  $m/z$  248 ( $MH^+$ )

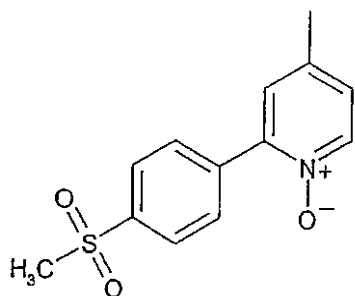
20

【0164】

中間体 5

## 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-メチルピリジン-N-オキシド

【化 2 5】



30

【0165】

中間体 4 (3g、12.2ミリモル) のジクロロメタン (5mL) 溶液を還流にある3-クロロペル安息香酸 (57~86%品位の物質7.35g) のジクロロメタン (15mL) 溶液に加えた。この温度で3時間攪拌した後、反応を冷やし、順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液、および水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (3.11g、97%) を得た。LC保持時間1.94分、MS  $m/z$  264 ( $MH^+$ )。

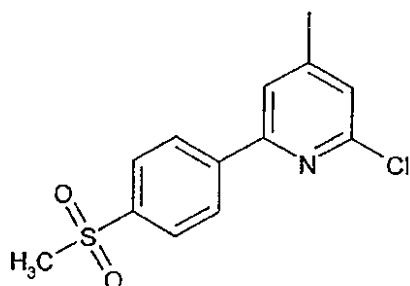
40

【0166】

中間体 6

## 2-クロロ-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン

## 【化 2 6】



10

## 【 0 1 6 7】

中間体 5 (3.11g、11.8ミリモル) およびオキシ塩化リン (10mL) の混合物を 100 で 14 時間加熱した。冷やした後、反応を冷やしながらか炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (1.91g、58%) TLC  $R_F$  0.35 (1:1 酢酸エチル:シクロヘキサン) を得た。LC保持時間3.13分、MS  $m/z$  282 ( $MH^+$ )。

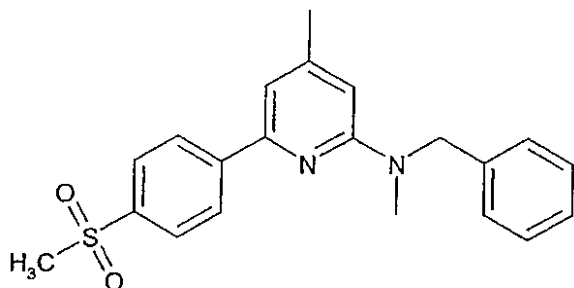
## 【 0 1 6 8】

## 実施例 3

N-ベンジル-N-メチル-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

20

## 【化 2 7】



30

## 【 0 1 6 9】

中間体 6 (10mg、0.04ミリモル) およびN-メチルベンジルアミン (20mg、0.18ミリモル) のNMP (0.5mL) 溶液を電子レンジ中で10分間250 で加熱した。溶媒を除去し(真空遠心分離)、シクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (5mg) を得た。LC保持時間3.62分、MS  $m/z$  367 ( $MH^+$ )。

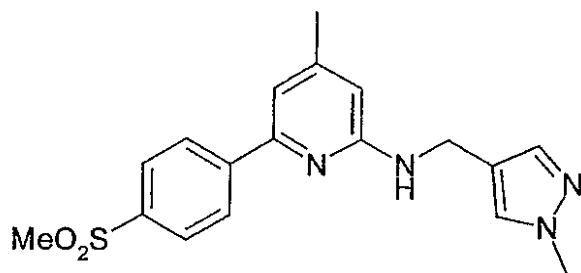
## 【 0 1 7 0】

## 実施例 83

N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

40

## 【化 2 8】



10

## 【0 1 7 1】

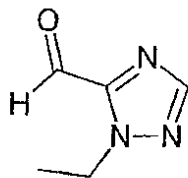
中間体 3 (1.25g、3.15ミリモル) および (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチルアミン (0.70g、6.30ミリモル) の NMP (10mL) 攪拌溶液を 14 時間 180 で加熱し、冷やし、5 個のメタノール調整 10g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジ上に均等に載せた。カートリッジをメタノール (2 x 各回 40mL)、次いで 9:1 メタノール/濃水酸化アンモニウム (2 x 各回 40mL) で洗った。アンモニア分画を濃縮し、シクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (780mg) を得た。LC 保持時間 2.32 分、MS m/z 357 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 6Hz), 4.68 (1H, br), 6.28 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9Hz), 8.19 (2H, d, J = 9Hz)。

20

## 【0 1 7 2】

1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルバルデヒド

## 【化 2 9】



30

## 【0 1 7 3】

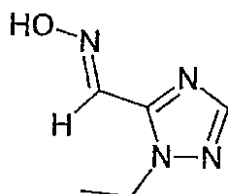
-78 にある 1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール (9.9g、0.10モル) および N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (15mL) の THF (60mL) 溶液に n-ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6M 溶液 64mL、0.10モル) を加えた。2 時間攪拌した後、DMF (8.7mL、0.11モル) を加え、反応を室温まで昇温させ、14 時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (300mL) の中に注いだ。この混合物をジクロロメタン (3 x 150mL) で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (>12g) を得たが、これには未反応の出発物質も含まれていた。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.48 (3H, t, J = 7Hz), 4.63 (2H, q, 7Hz), 8.03 (1H, s), 10.04 (s, 1H)。

40

## 【0 1 7 4】

1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルバルデヒドオキシム

## 【化 3 0】



50

## 【 0 1 7 5 】

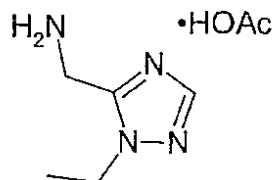
粗製1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルバルデヒド (17.7g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (12.7g、0.182モル)、炭酸水素ナトリウム (15.3g、0.182モル) およびエタノール (60mL) の混合物を3時間還流で加熱した。冷やした後、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残留物をエタノールから結晶化させて標題化合物 (6.17g) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.32 (3H, t, J = 7Hz), 4.41 (2H, q, J = 7Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 12.70 (1H, s)。

## 【 0 1 7 6 】

(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル酢酸アンモニウム

## 【化 3 1】

10



## 【 0 1 7 7 】

1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルバルデヒドオキシム (6.17g、44ミリモル)、炭素担持10%水酸化パラジウム (2.9g)、酢酸 (125mL) およびエタノール (125mL) の混合物を水素雰囲気下で14時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (7.7g) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.32 (3H, t, J = 7Hz), 1.89 (3H, s), 3.89 (2H, br), 4.17 (2H, q, J = 7Hz), 7.80 (1H, s)。

20

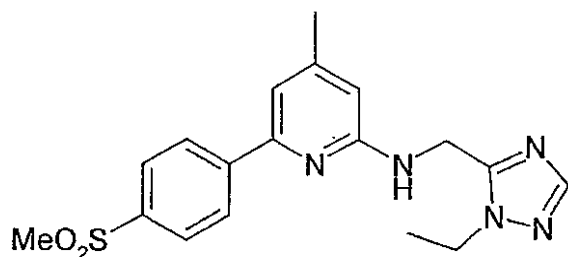
## 【 0 1 7 8 】

実施例 234

N-[(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-メチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

## 【化 3 2】

30



## 【 0 1 7 9 】

(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチルアンモニウム酢酸塩は、そのメタノール溶液を適切なメタノール調整 Varian bond-elut アミノプロピルカートリッジを通過させて濾過し、その濾液を濃縮することによりその一部がその遊離塩基(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチルアミンに簡便に変換される。この遊離塩基 (50mg、0.40ミリモル) および中間体 3 (63mg、0.16ミリモル) のNMP (5mL) 撹拌溶液を180 で14時間加熱し、冷やし、メタノール調整10g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジに入れた。このカートリッジをメタノール (2 x 40mL)、次いで9:1 メタノール/濃水酸化アンモニウム溶液 (2 x 40mL) で洗った。アンモニア分画を濃縮し、質量誘導型分取HPLCにより精製して標題化合物 (5mg) を得た。LC保持時間2.61分、MS m/z 372 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.42 (3H, t, J = 7Hz), 2.32 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7Hz), 4.84 (2H, d, J = 6Hz), 5.17 (1H, t, J = 6Hz), 6.40 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.85

40

50

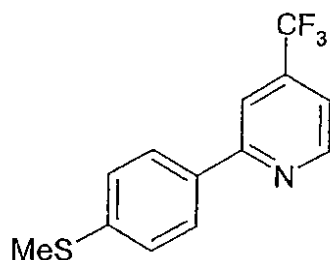
(1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9Hz), 8.13 (2H, d, J = 9Hz)。

【 0 1 8 0 】

中間体 7

2-[4-(メチルチオ)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-ピリジン

【 化 3 3 】



10

【 0 1 8 1 】

窒素雰囲気下にある2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (19.9g、0.11モル)、4-(メチルチオ)フェニルボロン酸 (21.9g、0.13モル)、1M炭酸ナトリウム水溶液 (180mL) および1,2-ジメトキシエタン (270mL) の混合物にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (3.78g、3.3ミリモル) を加え、反応を14時間100 で加熱した。冷やして真空中で濃縮した後、その残留物を酢酸エチル (350mL) と水 (400mL) とに分配させ、分けた。この水層をさらに酢酸エチル (2 x 150mL) で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シクロヘキサン中の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカゲル (200g) のパッドを通す濾過により標題化合物 (29.4g) を得た。LC保持時間3.62分、MS m/z 269 (MH<sup>+</sup>)。

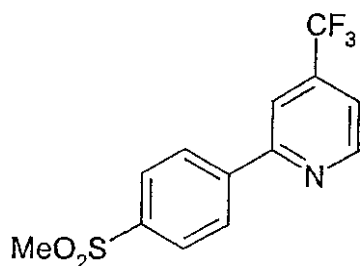
20

【 0 1 8 2 】

中間体 8

2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-ピリジン

【 化 3 4 】



30

【 0 1 8 3 】

0 にある中間体 7 (29.4g、0.11モル) のメタノール (400mL) 攪拌懸濁液に Oxone[商標] (134g) の水 (200mL) 中懸濁液を少しずつ加えた。反応を室温まで加温し、14時間攪拌した。メタノールを真空中で飛ばし、その残留物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (2L) で希釈し、酢酸エチル (3 x 1L) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して標題化合物 (32g、0.106モル) を得た。LC保持時間2.90、MS m/z 302 (MH<sup>+</sup>)。

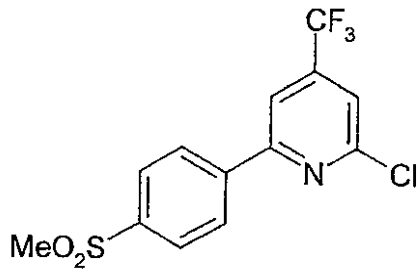
40

【 0 1 8 4 】

中間体 9

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン

## 【化 3 5】



## 【0185】

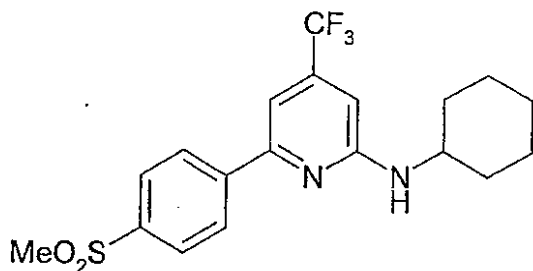
還流にある中間体 8 (32g、0.106モル) のジクロロメタン (400mL) 溶液に3-クロロペル安息香酸 (57~86%品位の物質41.7g) を少しずつ15分かけて加えた。還流で14時間撹拌した後、反応を冷やし、ジクロロメタン (2L) で希釈し、順次炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、テトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸塩を含有する亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 (4mL) および水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-4-(トリフルオロメチル)-ピリジン-N-オキシド (37.2g、微量のテトラ-n-ブチルアンモニウム塩を含有) を得た。LC保持時間2.34、MS m/z 318 (MH<sup>+</sup>)。この粗製物質とオキシ塩化リン (110mL) の混合物を4時間110 で加熱した。冷やした後、オキシ塩化リンの大半を真空中で飛ばし、その残留物を冷やしながら炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (300mL) で中和した。この混合物をクロロホルムで抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残留物を2-プロパノールから再結晶させて標題化合物 (22.0g) を得た。LC保持時間3.23 min、MS m/z 336/338 (MH<sup>+</sup>)。 10

## 【0186】

## 実施例 54

N-シクロヘキシル-4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

## 【化 3 6】



## 【0187】

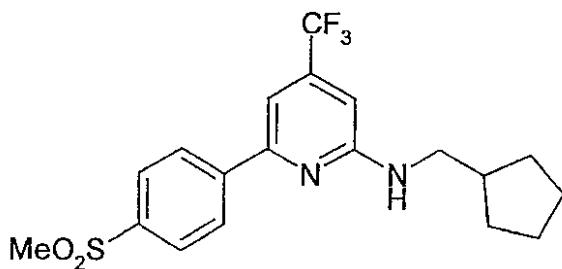
中間体 9 (6g、17.8ミリモル) およびシクロヘキシルアミン (175mL) の撹拌混合物を14時間110 で加熱した。冷やした後、反応を水 (1L) で希釈し、2N HCl (750mL) で酸性にし、濾過して標題化合物 (6.48g) を得た。LC保持時間3.81分 MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.22-1.86 (8H, m), 2.60-2.16 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.67-3.78 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 7Hz), 6.57 (1H, s), 7.19 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 9Hz), 8.17 (2H, d, J = 9Hz)。 40

## 【0188】

## 実施例 219

N-(シクロペンタンメチル)-4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

## 【化 3 7】



10

## 【 0 1 8 9 】

中間体 9 (630mg、1.9ミリモル) およびシクロペンタンメチルアミン (373mg、3.8ミリモル) の NMP (5mL) 攪拌溶液を 14 時間 180 で加熱した。冷やした後、反応を水 (150mL) で希釈し、濾過して標題生成物 (582mg) を得た。LC 保持時間 3.80 分 MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.27-1.38 (2H, m), 1.52-1.74 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m) 2.23 (1H, hept, J = 7Hz), 3.10 (3H, s), 3.33 (2H, dd, J = 7Hz & 6Hz), 4.95 (1H, t, J = 6Hz), 6.60 (1H, s), 7.22 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 8Hz), 8.19 (2H, d, J = 8Hz)。

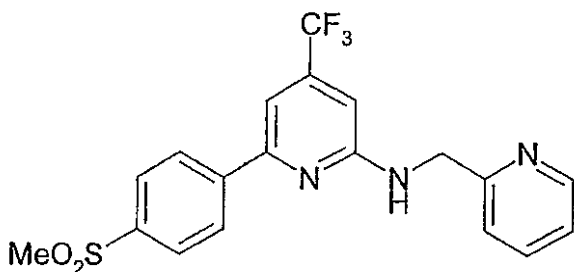
## 【 0 1 9 0 】

## 実施例 208

20

N-(2-ピリジルメチル)-4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン

## 【化 3 8】



30

## 【 0 1 9 1 】

中間体 9 (618mg、1.84ミリモル) および 2-ピリジルメチルアミン (406mg、3.68ミリモル) の NMP (4mL) 溶液を 10 分間マイクロ波照射しながら 250 で加熱した。反応を水 (100mL) で希釈し、濾過して固形物を得たが、これをさらにシクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (471mg) を得た。LC 保持時間 2.87 分 MS m/z 407 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.10 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 5Hz), 6.14 (1H, t, J = 5Hz), 6.76 (1H, s), 7.24 (1H, td, J = 5Hz & 2Hz), 7.37 (1H, d, J = 8Hz), 7.71 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 8.03 (2H, d, J = 8Hz), 8.19 (2H, d, J = 8Hz), 8.62 (1H, d, J = 5Hz)。

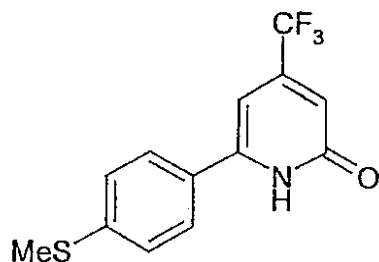
40

## 【 0 1 9 2 】

## 中間体 10

4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2-ピリドン

## 【化 3 9】



10

## 【0193】

0 にあるジイソプロピルアミン (11.5mL、81.8ミリモル) の THF (75mL) 攪拌溶液に n-ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6M 溶液 51.1mL、81.8ミリモル) を加えた。15 分間攪拌した後、4,4,4-トリフルオロ-3-メチル-2-ブテン酸 (6.0g、38.9ミリモル) の THF (10mL) 溶液を滴下で加えた。反応を室温まで昇温させ、30 分間攪拌し、その後 0 まで冷やし、4-(メチルチオ)ベンゾニトリル (2.91g、19.5ミリモル) の THF (10mL) 溶液で滴下に処理した。添加が完了したら、反応を 14 時間還流で加熱した。冷やした後、水 (200mL) を加え、この混合物を酢酸エチル (250mL) で抽出した。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、得られた残留物を 1:1 酢酸エチル / シクロヘキサンで溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題生成物 (2.43g) を得た。LC 保持時間 3.10 分 MS m/z 286 (MH<sup>+</sup>)。

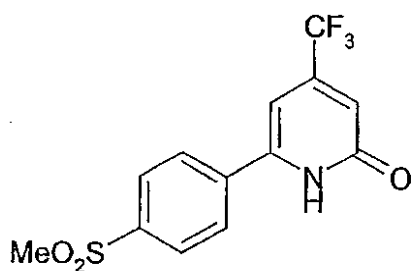
20

## 【0194】

中間体 11

4-(トリフルオロメチル)-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリドン

## 【化 4 0】



30

## 【0195】

0 にある中間体 10 (2.43g、8.52ミリモル) のメタノール (100mL) 攪拌混合物に Oxone [商標] (15.7g、25.6ミリモル) の水 (60mL) 中懸濁液を少しずつ加えた。反応を室温まで加温し、14 時間攪拌した。メタノールを真空中で飛ばし、得られた残留物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (500mL) とクロロホルム (200mL) の間で分配させ、分けた。水層をさらにクロロホルム (3 x 100mL) で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (1.72g) を得た。LC 保持時間 2.57 分、MS m/z 318 (MH<sup>+</sup>)。

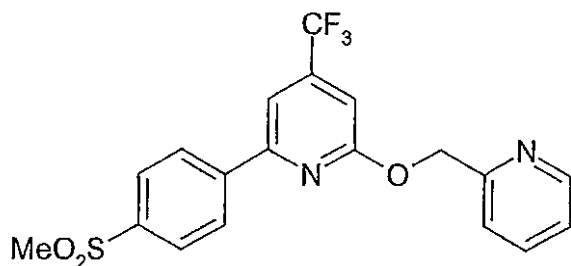
40

## 【0196】

実施例 164

2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン

## 【化 4 1】



10

## 【 0 1 9 7 】

ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩 (0.93mL、4.7ミリモル) を中間体 11 (1g、3.2ミリモル)、2-ピリジニルメタノール (0.38mL、3.9ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (1.24g、4.7ミリモル) のクロロホルム (80mL) 溶液に滴下で加えた。14時間攪拌した後、反応物を濃縮し、その残留物をメタノールで希釈し、メタノール調整10g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジ上に入れた。カートリッジをメタノール (2 x 40mL)、次いで9:1 メタノール/2N 塩酸溶液で洗った。酸性分画を合わせて濃縮し、その残留物をメタノールで破碎して標題化合物をその塩酸塩 (348mg) として得た。LC保持時間3.35分、MS m/z 409 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 3.28 (3H, s), 5.79 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 6Hz), 7.85 (1H, d, J = 8Hz), 8.03 (2H, d, J = 9Hz), 8.11 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 8Hz), 8.38 (2H, d, J = 9Hz), 8.75 (1H, d, J = 6Hz)。

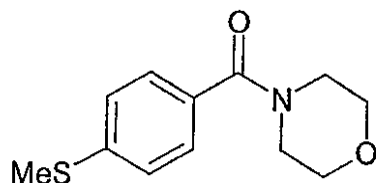
20

## 【 0 1 9 8 】

中間体 12

4-[[4-(メチルチオ)フェニル]カルボニル]モルホリン

## 【化 4 2】



30

## 【 0 1 9 9 】

4-(メチルチオ)安息香酸 (6.76g、40.2ミリモル) およびN-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (9.24g、48.2ミリモル) のTHF (100mL) 攪拌溶液にモルホリン (4.2mL、48.2ミリモル) を加えた。2時間攪拌した後、反応物を真空下で濃縮し、その残留物を酢酸エチル (100mL) と2M 塩酸 (150mL) とに分配させた。有機相を分離し、1M炭酸ナトリウム水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物を得た。LC保持時間3.52分 MS m/z 238 (MH<sup>+</sup>)。

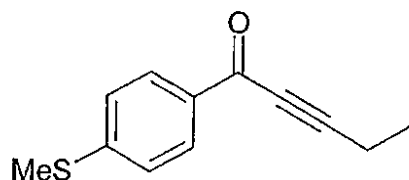
40

## 【 0 2 0 0 】

中間体 13

1-[4-(メチルチオ)フェニル]-2-ペンチン-1-オン

## 【化 4 3】



50

## 【0201】

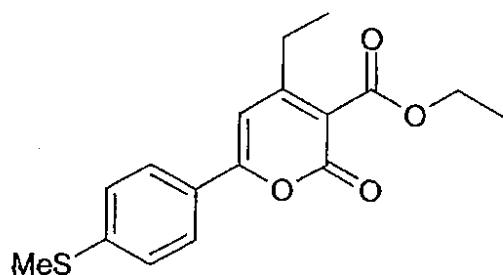
-78 にある1-ブチン（約4g）のTHF（50mL）攪拌溶液にn-ブチルリチウム（ヘキサン中の1.6M溶液47mL）を滴下で加えた。添加が完了したら反応物を室温まで昇温させ、さらに15分間攪拌した。次にこの反応に中間体 12（5.97g）のTHF（40mL）溶液を加えた。45分間攪拌した後、この反応物を0 にある酢酸と水の2:1混合物（150mL）に加えた。ジエチルエーテル（50mL）を加え、その有機相を分離し、塩化ナトリウム飽和水溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物（5.09g）を得た。LC保持時間3.37分 MS m/z 205 (MH<sup>+</sup>)。

## 【0202】

中間体 14

4-エチル-2-オキソ-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2H-ピラン-3-カルボン酸エチル

## 【化44】



10

20

## 【0203】

ナトリウムエトキシド（0.95g、13.9ミリモル）のエタノール（50mL）攪拌溶液にマロン酸ジエチル（10.7mL、69.4ミリモル）を加えた。30分間攪拌した後、中間体 13（2.84g、13.9ミリモル）のエタノール（50mL）溶液を加え、反応を2時間還流で加熱した。これを冷やした（氷浴）後、反応を2M塩酸を用いてpH~1の酸性にし、ジエチルエーテル（200mL）と水（50mL）とに分配させた。水相をさらにジエチルエーテル（2 x 200mL）で抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗製生成物を、シクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物（3.33g）を得た。LC保持時間3.47分 MS m/z 319 (MH<sup>+</sup>)。

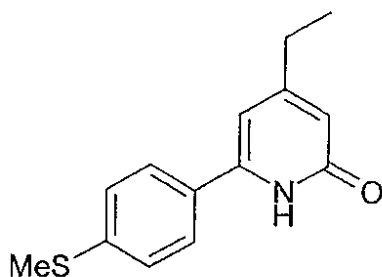
30

## 【0204】

中間体 15

4-エチル-6-[4-(メチルチオ)フェニル]-2(1H)-ピリドン

## 【化45】



40

## 【0205】

中間体 14（3.33g、10.5ミリモル）、濃水酸化アンモニウム溶液（20mL）および1,4-ジオキサン（40mL）の混合物を密封容器中で14時間70 で加熱した。反応を冷ました後、濃縮して残渣とし、これをメタノールで破碎して標題化合物（2.03g）を得た。LC保持時間2.87分 MS m/z 246 (MH<sup>+</sup>)。

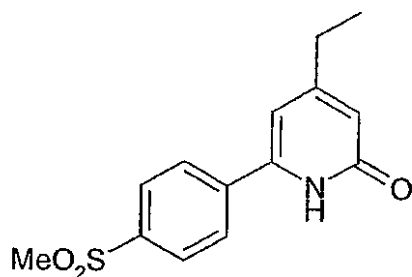
## 【0206】

50

## 中間体 16

## 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2(1H)-ピリドン

【化 4 6】



10

【 0 2 0 7 】

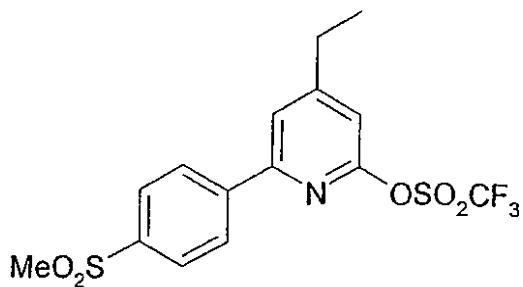
0 にある中間体 15 (2.0g、8.15ミリモル) のメタノール (60mL) 中攪拌混合物に Oxone [商標] (15.0g、24.5ミリモル) の水 (80mL) 中懸濁液を少しずつ加えた。反応を室温まで加温し、14時間攪拌した。メタノールを真空中で飛ばし、得られた残留物を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液 (100mL) とクロロホルム (100mL) とに分配させ、分けた。水層をさらにクロロホルム (3 x 50mL) で抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して標題化合物 (1.98g) を得た。LC保持時間2.33分、MS m/z 278 (MH<sup>+</sup>)。 20

【 0 2 0 8 】

## 中間体 17

## 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-トリフルオロメタンスルホン酸塩

【化 4 7】



30

【 0 2 0 9 】

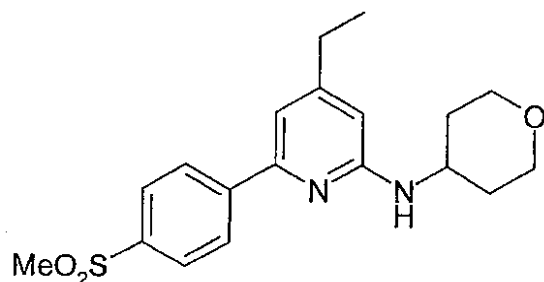
0 で窒素雰囲気下にある中間体 16 (1.98g、7.14ミリモル) のピリジン (80mL) 攪拌溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.44mL、8.57ミリモル) を滴下で加え、反応を室温まで上昇させた。14時間攪拌した後、ピリジンを真空中で飛ばして、その残留物を水 (100mL) とジクロロメタン (100mL) とに分配させた。層を分け、水相をさらにジクロロメタン (3 x 50mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して標題化合物 (2.70g) を得た。LC保持時間3.52分、MS m/z 410 (MH<sup>+</sup>)。 40

【 0 2 1 0 】

## 実施例 89

## 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-2-アミン

## 【化 4 8】



10

## 【 0 2 1 1】

中間体 17 (41mg、0.10ミリモル) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミン (21mg、0.20ミリモル) のNMP (1mL) 攪拌溶液を14時間180 で加熱した。反応を冷ました後、メタノール調整10g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジ上に入れた。カートリッジをメタノール (2 x 40mL)、次いで9:1 メタノール/濃水酸化アンモニウム溶液 (2 x 40mL) で洗った。アンモニア分画を濃縮し、シクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して標題化合物 (29mg) を得た。LC保持時間2.78分、MS m/z 361 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.27 (3H, t, J = 8Hz), 1.57 (2H, qd, J = 11Hz & 4Hz), 2.11 (2H, d, J = 10Hz), 2.62 (2H, q, J = 8Hz), 3.08 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 10Hz), 3.94 - 4.08 (3H, m), 4.50 (1H, br s), 6.27 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8Hz), 8.14 (2H, d, J = 8Hz)。

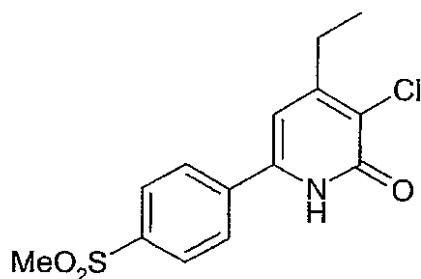
20

## 【 0 2 1 2】

中間体 18

3-クロロ-4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2(1H)-ピリジンオン

## 【化 4 9】



30

## 【 0 2 1 3】

中間体 16 (200mg、0.72ミリモル) の酢酸 (5mL) 攪拌溶液にN-クロロスクシンイミド (96mg、0.72ミリモル) を加え、反応を4時間90 で加熱した。反応を冷ました後真空中で濃縮し、水 (25mL) と4:1 クロロホルム/2-プロパノール (50mL) とに分配させた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物 (>200mg) を得た。LC保持時間2.54分 MS m/z 312/314 (MH<sup>+</sup>)。

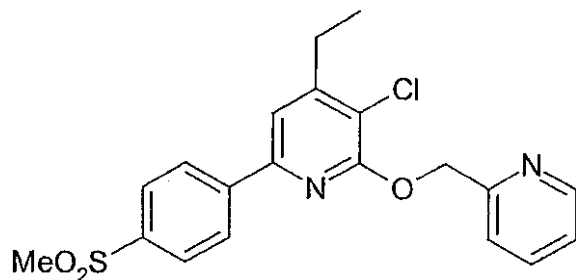
40

## 【 0 2 1 4】

実施例 220

3-クロロ-4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)オキシ]ピリジン

## 【化50】



10

## 【0215】

ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩 (0.076mL、0.39ミリモル) を中間体 18 (80mg、0.26ミリモル)、2-ピリジニルメタノール (0.031mL、0.32ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (101mg、0.39ミリモル) のクロロホルム (4mL) 溶液に滴下で加えた。反応を14時間攪拌した後、濃縮し、その残留物をメタノールで希釈し、メタノール調整10g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジ上に入れた。カートリッジをメタノール (2 x 40mL)、次いで9:1 メタノール/濃水酸化アンモニウム溶液 (2 x 40mL) で洗った。アンモニア分画を濃縮し、質量誘導型分取HPLCにより精製して標題化合物 (41mg) を得た。LC保持時間3.35分 MS m/z 403/405 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.32 (3H, t, J = 8Hz), 2.87 (2H, q, J = 8Hz), 3.09 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 7Hz & 5Hz), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8Hz), 7.74 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 7.99 (2H, d, J = 8Hz), 8.14 (2H, d, J = 8Hz), 8.63 (1H, d, J = 5Hz)。

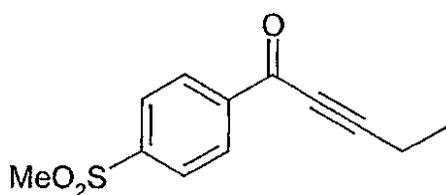
20

## 【0216】

## 中間体 19

## 1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ペンチン-1-オン

## 【化51】



30

## 【0217】

0 にある中間体 13 (2.0g、9.79ミリモル) のアセトニトリル (75mL) 中攪拌混合物に Oxone[商標] (13.2g、21.5ミリモル) の水 (75mL) 中懸濁液を少しずつ加えた。反応を室温まで上昇させ、14時間攪拌した。メタノールを真空中で飛ばし、得られた残留物を水 (100mL) と酢酸エチル (100mL) とに分配させ、分けた。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物 (2.24g) を得た。LC保持時間2.76分、MS m/z 237 (MH<sup>+</sup>)。

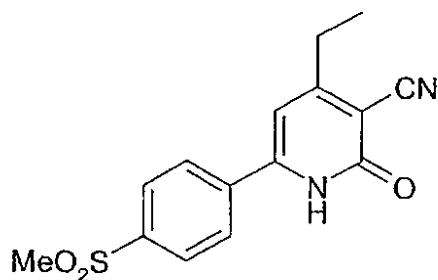
40

## 【0218】

## 中間体 20

## 4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル

## 【化52】



10

## 【0219】

ナトリウムエトキシド (645mg、9.5ミリモル) のエタノール (40mL) 攪拌溶液にシアノアセトアミド (1.59g、19.0ミリモル) を加えた。15分間攪拌した後、中間体 19 (2.24g、9.5ミリモル) のエタノール (20mL) 溶液を加えた。攪拌をさらに5時間続け、その時点で反応を2M 塩酸で酸性にした。水 (100mL) を加え、この懸濁液を濾過して、標題化合物 (1.54g) を得た。LC保持時間2.42分 MS m/z 303 (MH<sup>+</sup>)。

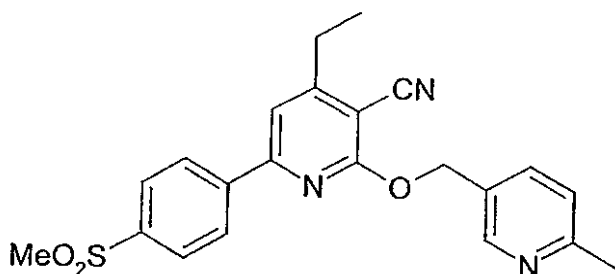
## 【0220】

## 実施例 236

4-エチル-2-{[(6-メチル-3-ピリジニル)メチル]オキシ}-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-ピリジンカルボニトリル

20

## 【化53】



30

## 【0221】

ジイソプロピルアゾジカルボン酸塩 (0.049mL、0.25ミリモル) を中間体 20 (50mg、0.17ミリモル)、(6-メチル-3-ピリジニル)メタノール (0.023mL、0.21ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (65mg、0.25ミリモル) のクロロホルム (2mL) 溶液に滴下で加えた。14時間攪拌した後、反応をクロロホルム (10mL) で希釈し、水 (10mL) で洗い、濃縮し、その残留物をジエチルエーテルで破碎して、標題化合物 (35mg) を得た。LC保持時間2.81分 MS m/z 408 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.29 (3H, t, J = 8Hz), 2.46 (3H, s), 2.85 (2H, q, J = 8Hz), 3.30 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8Hz & 2Hz), 7.92 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8Hz), 8.45 (2H, d, J = 8Hz), 8.63 (1H, d, 2Hz)。

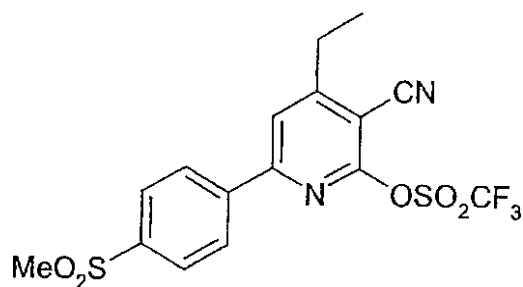
40

## 【0222】

## 中間体 21

3-シアノ-4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-ピリジニル トリフルオロメタンスルホン酸塩

## 【化54】



10

## 【0223】

0 で窒素雰囲気下にある中間体 20 (845mg、2.79ミリモル) のピリジン (10mL) 攪拌溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.71mL、4.19ミリモル) を滴下で加え、反応を室温まで上昇させた。14時間攪拌した後、ピリジンを真空中で飛ばし、残留物を水 (100mL) とジクロロメタン (100mL) とに分配させた。層を分け、水相をさらにジクロロメタン (3 x 50mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、得られた残留物をシクロヘキサンから酢酸エチルへの勾配で溶離するシリカクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (1.10g) を得た。LC保持時間3.54分、MS m/z 435 (MH<sup>+</sup>)。

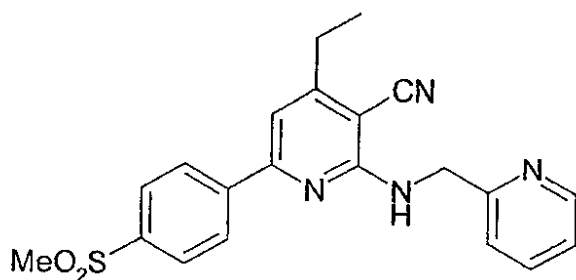
20

## 【0224】

## 実施例 222

4-エチル-6-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]-3-ピリジンカルボニトリル

## 【化55】



30

## 【0225】

中間体 21 (80mg、0.18ミリモル) および2-ピリジニルメチルアミン (0.038mL、0.37ミリモル) のNMP (1mL) 攪拌溶液を14時間室温で攪拌した。この反応物をメタノール調整5g Varian bond-elut アミノプロピルカートリッジを通してメタノール調整5g Varian bond-elut SCX-2 カートリッジ上に濾過した。SCX-2 カートリッジをメタノール (2 x 20mL)、次いで9:1 メタノール/濃水酸化アンモニウム溶液 (2 x 20mL) で洗った。このアンモニア分画を濃縮し、その残留物をジエチルエーテルで破砕して、標題化合物 (25mg) を得た。LC保持時間2.83分、MS m/z 393 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.27 (3H, t, J = 8Hz), 2.76 (2H, q, J = 8Hz), 3.24 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 6Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7Hz & 5Hz), 7.35 (1H, d, J = 8Hz), 7.37 (1H, s), 7.73 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 7.85 (1H, t, J = 5Hz), 7.95 (2H, d, J = 9Hz), 8.15 (2H, d, J = 9Hz), 8.55 (1H, d, J = 5Hz)。

40

## 【0226】

## 実施例 4~236

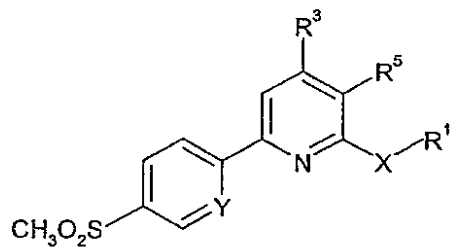
以下の表 1~5 に示されている実施例4~236は、実施例1~3、83、234、54、219、208、164、89、220、236、および222に対して記載した方法で適宜調製した。

50

【 0 2 2 7 】

表 1

【 化 5 6 】



(I)

【表 1】

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
4	4-クロロベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 387
5	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
6	2-フリルメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
7	ベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 353
8	シクロヘキサンメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
9	4-メトキシフェニル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
10	2-メチルプロピル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
11	3-ピリジル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 341
12	アリル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
13	2-クロロフェニル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
14	3,5-ジフルオロベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 389
15	3-ピリジンメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
16	4-メトキシフェニル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
17	シクロヘキシル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 345
18	n-ブチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
19	2-メチルプロピル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
20	4-メトキシベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 383
21	4-フルオロベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
22	2-(5-メチルフリル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
23	n-ブチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
24	2-フリルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
25	4-メチルベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
26	シクロペンチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 385
27	4-ピリジンメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
28	2-ピリジンメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
29	2-(6-メチルピリジン)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 382

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
30	4-エトキシベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
31	2-メチルプロピル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
32	プロパルギル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 355
33	シクロヘキサンメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
34	4-ピラニルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 361
35	2-テトラヒドロフリルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 347
36	2,2-ジメチルプロピル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
37	2,2,2-トリフルオロエチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 345
38	n-ブチル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
39	エチル	NEt	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
40	ベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 407
41	4-メチルフェニル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 353
42	2-フリルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
43	4-フルオロフェニル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
44	2-チオフェニルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
45	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 381
46	4-ピラニルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 375
47	2-メチルプロピル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 333
48	4-メチルベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
49	2-メチルベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
50	2-クロロベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 441
51	2-(5-メチルピラジン)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
52	(S)- $\alpha$ -メチルベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
53	(R)- $\alpha$ -メチルベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
54	シクロヘキシル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 399
55	4-メトキシベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 437
56	6-メチルピリジン-3-イル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
57	ベンジル	NH	H	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 353

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
58	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 381
59	ベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 367
60	2-メチルプロピル	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 333
61	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	H	H	C	MH+ 353
62	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 368
63	4-メトキシベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 370
64	2-メトキシエチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 321
68	2-(6-メチルピリジン)メチル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 382
69	2-フリルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 357
70	4-メトキシフェニル	NH	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 370
71	1-メチルエチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 305
74	1-エチルプロピル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
75	ベンジル	NH	H	H	C	MH+ 339
76	1H-イミダゾール-2-イルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
77	1H-ピラゾール-4-イルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
80	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
81	(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
82	(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
84	1H-イミダゾール-2-イルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 357
85	(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
86	(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
87	(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
88	(5-メチル-3-イソキサゾリル) メチル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
92	シクロヘキシル	NH	CH <sub>2</sub> F	H	C	MH+ 363
93	ベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 367
94	(S)- $\alpha$ -メチルベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
95	2-メチルベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
96	ベンジル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368
97	ベンジル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 368
98	(6-メチル-3-ピリジル) メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 368
99	6-メチルピリジン-3-イル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368
100	ベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368
101	3-ピリジルメチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 369
103	2-ピラジニルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 369
104	ベンジル	NH	CH <sub>2</sub> F	H	C	MH+ 371
105	4-フルオロフェニル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
106	2-(5-メチルフリル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
107	(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
108	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
109	(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
110	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
111	(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
112	(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
113	(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
114	(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
115	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
116	(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
120	2-チオフェニルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 373
121	シクロヘキシル	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
123	(3-メチル-5-イソチアゾリル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
124	(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
125	(3-メチル-4-イソチアゾリル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
126	[1-(フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 375
128	ベンジル	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 381
129	4-メチルベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 381
131	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 382
132	2-(6-メチルピリジン)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 382
133	(2-メチル-3-ピリジル)メチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
134	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
135	2-(6-メチルピリジン)メチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383

10

20

30

40

Ex	R <sup>i</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
137	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
138	(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 385
139	(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
142	(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 388
143	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	C	MH+ 389
144	[1-(フルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 389
147	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	Cl <sub>3</sub>	Cl	C	MH+ 391/ 393
148	ベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 392
149	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	O	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 394
150	3-ピリジル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 395
151	ベンジル	NH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C	MH+ 395
152	2-(6-メチルピリジン)メチル	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 396
153	1H-イミダゾール-2-イルメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
154	4-エトキシフェニル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 397
155	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 401
158	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
160	2-メチル-3-ピリジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
162	6-メチル-2-ピリジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
163	6-メチルピリジン-3-イル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
165	2-メチル-3-ピリジル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
166	3-ピリジルメチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
167	6-メチルピリジン-3-イル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
168	2-ピラジニルメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
169	4-フルオロフェニル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
170	2-フリルメチル	NCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
171	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
172	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 412
173	(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 412
174	2-チオフェニルメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
175	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 415
177	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
178	2, 6-ジメチル-3-ピリジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
179	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
180	2-(6-メチルピリジン)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
181	6-エチル-2-ピリジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
183	2, 6-ジメチル-3-ピリジル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
184	2-(6-メチルピリジン)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
185	(2-メチル-3-ピリジル)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
186	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
187	(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 425

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
188	(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 425
189	(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 428
190	(5-クロロ-3-ピリジル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 429
191	6-クロロ-3-ピリダジニル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 429/ 431
192	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 393
193	ベンジル	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 435
196	2-カルボキシフェニル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 437
197	ベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C	MH+ 439
200	(5-ブロモ-2-ピリジル)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 486/ 488
201	(3-ブロモ-4-ピリジル)メチル	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 486/ 488
202	(3-メチル-4-イソキサゾリル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
203	5-ピリミジニルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 355
204	(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
205	(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 396
206	シス-4-メチルシクロヘキシル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
207	トランス-4-メチルシクロヘキシル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
209	シクロヘプチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
210	2-ピリジルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 379

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
211	1-エチルプロピル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 387
212	シクロブチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
213	(3-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-5-イル) メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
214	(5-メチル-1, 2, 4-オキサジア ゾール-3-イル) メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
217	2-ピリジルメチル	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 394
218	(1-メチル-1H-ピラゾール-5- イル) メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
221	トランス-4-(エトキシ)シクロ ヘキシル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 443
223	(5-メチル-2-ピリジル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 407
224	(6-メチル-3-ピリジル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 407
225	(1-メチル-1H-イミダゾール- 2-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 396
226	(1-エチル-1H-イミダゾール- 2-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 410
227	(1-メチル-1H-イミダゾール- 2-イル) メチル	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 410
228	(1-メチル-1H-ピラゾール-4- イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 396
229	(4-メチル-1, 3-チアゾール-2- イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 413
230	シクロヘキシル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 384
231	シクロヘキササンメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 398
232	(1-エチル-1H-1, 2, 4-トリアゾ ール-5-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386

10

20

30

40

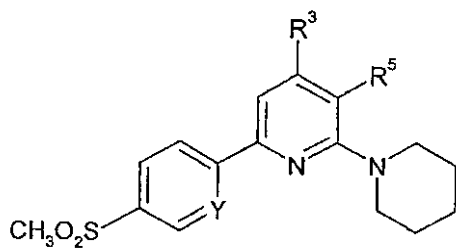
Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
233	(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
235	(1-エチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) メチル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 426

10

【 0 2 2 8 】

表 2

【 化 5 7 】



20

【 表 2 】

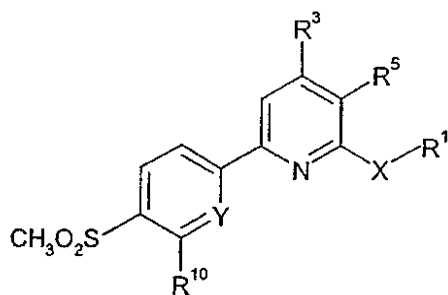
Ex	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
65	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 345
66	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 345

30

【 0 2 2 9 】

表 3

【 化 5 8 】



40

【 表 3 】

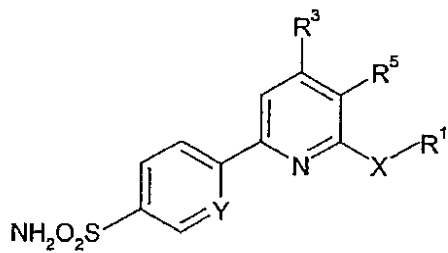
Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	Y	MS
67	ベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	F	C	MH+ 371

50

【 0 2 3 0 】

表 4

【 化 5 9 】



(I)

【表 4】

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
72	n-ブチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
73	2-メチルプロピル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
78	シクロヘキシル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 346
79	ベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
90	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 362
91	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 362
102	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
117	(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 372
118	(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 372
119	(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
127	テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 376
136	(6-メチル-3-ピリジル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
140	(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386
141	(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386
145	(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 389
146	(5-クロロ-2-ピリジル)メチル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 389/ 391

10

20

30

40

Ex	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
156	3-クロロ-4-メチルベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 402/ 404
157	(5-クロロ-2-ピリジル) メチル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 403/ 405
161	ベンジル	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
176	3-クロロ-4-メチルベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 416/ 418
182	3, 4-ジクロロベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422/ 424
194	3, 4-ジクロロベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 436/ 438
195	3, 5-ジクロロベンジル	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 436/ 438
199	4-クロロ-3-(トリフルオロメ チル) ベンジル	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	[M-H] 456

10

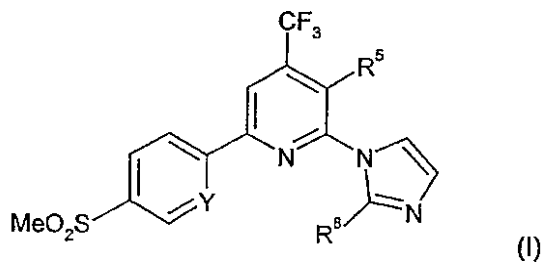
20

30

【 0 2 3 1 】

表 5

【 化 6 0 】



40

【 表 5 】

Ex	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	Y	MS
130	H	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 382

50

## 【0232】

## 生物学的データ

## ミクロソームアッセイ

ミクロソームh-COX2に対する阻害活性を、バキュロウイルス感染SF9細胞からのミクロソーム調製物に対して評価を行った。ミクロソーム調製物のアリコートを上でゆっくりと解凍し、それをアッセイ緩衝液 [滅菌水、アルゴンで脱気、100mM HEPES (pH 7.4)、10mM EDTA (pH7.4)、1mMフェノール、1mM還元グルタチオン、20mg/mLゼラチン、および0.001mM Hematinを含有] の中に入れて1/40,000の希釈液を調製した。希釈したらこの酵素溶液を次に5秒間超音波処理 (Branson超音波処理器、セッティングは4、1cmのチップ) して確実に均質な懸濁液とした。次に酵素溶液155 $\mu$ Lを、試験化合物 (所要試験濃度の40x) 5 $\mu$ Lか、対照用のDMSO 5 $\mu$ Lが入った96ウェル微量滴定プレートの各ウェルに加えた。この後各プレートをかき混ぜ、室温で1時間インキュベートした。インキュベート期間の後、0.5 $\mu$ Mアラキドン酸40 $\mu$ Lを各ウェルに加えて最終濃度0.1 $\mu$ Mを得た。この後プレートをかき混ぜて、丁度10分間 (室温) インキュベートした後1M HCl (塩酸) 25 $\mu$ Lを各ウェルに加えて反応を停止させた。次に1M NaOH (水酸化ナトリウム) 25 $\mu$ Lを各ウェルに加えて溶液を中和した後、PGE<sub>2</sub>レベルを酵素免疫アッセイ (EIA) により測定した。

10

## 【0233】

以下の実施例番号のものは、それぞれのIC<sub>50</sub>値を比較した場合、COX-2の阻害についてのIC<sub>50</sub>値が0.5 $\mu$ M以下であり、COX-1に対するCOX-2の選択性が100倍以上であった。

## 【0234】

1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、66、67、68、69、70、72、73、74、75、76、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、98、99、100、101、102、103、104、105、108、109、110、112、113、114、115、116、119、120、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、133、134、135、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、153、154、157、158、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、173、174、175、177、178、180、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、197、200、201、202、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、228、229、231、232、233、234、235、236。

20

30

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internet Application No PCT/EP 03/11065
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D213/64 A61K31/4418 A61P29/00 C07D213/74 C07D401/12 C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12 C07D409/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 58881 A (PAYNE JEREMY JOHN ; PEGG NEIL ANTHONY (GB); NAYLOR ALAN (GB); GLAXO) 16 August 2001 (2001-08-16) claim 1	1-13
A	WO 96 24584 A (SEARLE & CO ; WEIER RICHARD M (US); LEE LEN F (US); PARTIS RICHARD) 15 August 1996 (1996-08-15) claim 1	1-13
A	WO 96 41625 A (SEARLE & CO) 27 December 1996 (1996-12-27) claim 1	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 December 2003		Date of mailing of the international search report 14/01/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Steendijk, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 03/11065

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0158881	A	16-08-2001	AU 3203601	A 20-08-2001
			EP 1254119	A1 06-11-2002
			WO 0158881	A1 16-08-2001
			JP 2003522761	T 29-07-2003
			US 2003109538	A1 12-06-2003
WO 9624584	A	15-08-1996	US 5686470	A 11-11-1997
			AT 198327	T 15-01-2001
			AU 4859396	A 27-08-1996
			DE 69611354	D1 01-02-2001
			DE 69611354	T2 07-06-2001
			DK 808304	T3 29-01-2001
			EP 0808304	A1 26-11-1997
			ES 2154398	T3 01-04-2001
			GR 3035199	T3 30-04-2001
			PT 808304	T 29-06-2001
			WO 9624584	A1 15-08-1996
			US 5916905	A 29-06-1999
			WO 9641625	A
AU 6274496	A 09-01-1997			
CA 2224379	A1 27-12-1996			
EP 0843549	A1 27-05-1998			
JP 11507925	T 13-07-1999			
WO 9641625	A1 27-12-1996			
US 5990148	A 23-11-1999			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/444	
<b>A 6 1 K 31/4545 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4545	
<b>A 6 1 P 1/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/02	
<b>A 6 1 P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	
<b>A 6 1 P 5/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/14	
<b>A 6 1 P 7/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 7/06	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 11/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 15/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/06	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 21/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/00	
<b>A 6 1 P 21/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 21/04	
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	
<b>A 6 1 P 25/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/06	
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08	
<b>A 6 1 P 25/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/14	
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 27/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/16	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	
<b>A 6 1 P 31/20 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/20	
<b>A 6 1 P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 37/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08	
<b>C 0 7 D 213/74 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>C 0 7 D 213/85 (2006.01)</b>	C 0 7 D 213/74	
<b>C 0 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 213/85	
<b>C 0 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/04	
<b>C 0 7 D 405/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/12	
<b>C 0 7 D 409/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 405/12	
<b>C 0 7 D 413/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/12	
<b>C 0 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/12	
	C 0 7 D 417/12	

(81) 指定国

AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, M

N, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (74)代理人 100096183  
弁理士 石井 貞次
- (74)代理人 100118773  
弁理士 藤田 節
- (74)代理人 100122389  
弁理士 新井 栄一
- (72)発明者 ベスウィック, ポール  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン
- (72)発明者 モディ, サンディーブ  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン
- (72)発明者 ベッグ, ネイル  
シーノオー イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ,  
ガンネルズ ウッド ロード, グラクソスミスクリン
- (72)発明者 スキッドモア, ジョン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン
- (72)発明者 スウォーブリック, マーティン  
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ  
ウッド ロード, グラクソスミスクリン

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA05 BA06 BA08 BA16 BA21 BA25 BA27  
BA39 BA42 BA52 BB01 BB02 BB03 BB04 BB07 BB08 BB10  
BB11 BB15 CA01 CA02 CA06 CA16 CA39 CA42 CA47 CA52  
CA57 CA59 CB01 CB02 CB04 CB10 CB15 DA01 DA05 DA06  
DA13 DA27 DB10 EA01

4C063 AA01 BB02 BB08 BB09 CC22 CC23 CC25 CC28 CC34 CC41  
CC51 CC58 CC61 CC62 CC75 CC78 CC92 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC36 BC38 BC41 BC48 BC60 BC67  
BC71 BC73 BC79 BC82 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10  
NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA16 ZA18 ZA33 ZA34 ZA36  
ZA55 ZA59 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07  
ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZC02 ZC06 ZC35