

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4295458号  
(P4295458)

(45) 発行日 平成21年7月15日 (2009. 7. 15)

(24) 登録日 平成21年4月17日 (2009. 4. 17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 311/21 (2006. 01)

C O 7 C 311/21

A 6 1 K 31/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/277 (2006. 01)

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/343 (2006. 01)

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4184

請求項の数 36 (全 173 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-506989 (P2001-506989)  
 (86) (22) 出願日 平成12年6月28日 (2000. 6. 28)  
 (65) 公表番号 特表2003-503387 (P2003-503387A)  
 (43) 公表日 平成15年1月28日 (2003. 1. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/018178  
 (87) 国際公開番号 W02001/000579  
 (87) 国際公開日 平成13年1月4日 (2001. 1. 4)  
 審査請求日 平成17年6月24日 (2005. 6. 24)  
 (31) 優先権主張番号 60/141, 672  
 (32) 優先日 平成11年6月30日 (1999. 6. 30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500203709  
 アムジェン インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 913  
 20, サウザンド オークス, ワン  
 アムジェン センター ドライブ  
 (73) 特許権者 000004569  
 日本たばこ産業株式会社  
 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 篠  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生

最終頁に続く

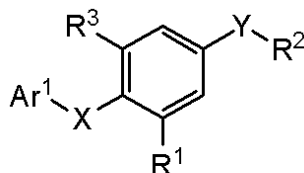
(54) 【発明の名称】 PPAR-ガンマ活性調節用化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(ii)

式中、

Ar<sup>1</sup>はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよびNO<sub>2</sub>から選ばれる0~3個の置換基を有する2-ベンゾチアゾール；

Xは-S-；

Yは-NH-S(O)<sub>2</sub>-；

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-C(O)R<sup>14</sup>、および-C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基（式中、R<sup>14</sup>は(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル；R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して水素原子および(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキ

ルから選ばれる基、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員または6員環を形成してもよい；

$R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-CN-$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $-NH_2$ から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル；および

$R^3$ はハロゲン、 $(C_1-C_8)$ アルコキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基、

で示される化合物およびその薬理的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項2】

$R^3$ がハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である、請求項1記載の化合物。 10

【請求項3】

$R^1$ がハロゲン、シアノ、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_1-C_8)$ アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、および $-C(O)NR^{15}R^{16}$ から選ばれる基；および $R^3$ がハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

$R^2$ がハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である、請求項3記載の化合物。

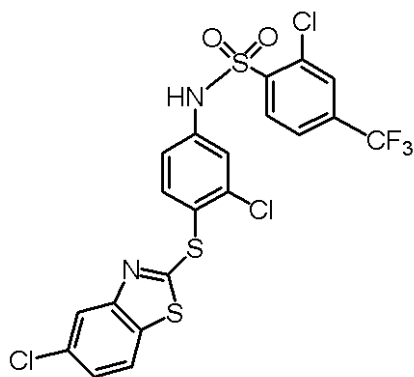
【請求項5】

$R^1$ および $R^3$ がそれぞれ独立してハロゲン、および $R^2$ がハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である、請求項4記載の化合物。 20

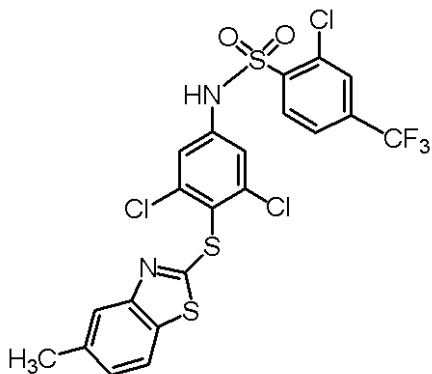
【請求項6】

下記の化学式で示される化合物である、請求項1記載の化合物。

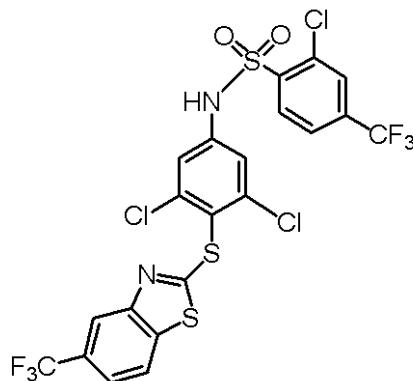
【化2】



30



及び



40

【請求項7】

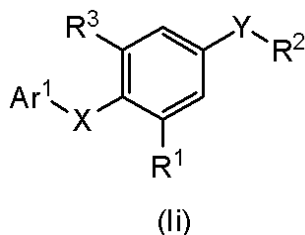
薬理的に許容される賦形剤と請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物を含有する 50

医薬組成物。

【請求項 8】

式：

【化 3】



(ii)

10

式中、

$Ar^1$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NO_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有する 3 - キノリニル ;

$X$  は  $-S-$  および  $-O-$  から選ばれる 2 価の結合子 ;

$Y$  は  $-NH-S(O)_2-$  ;

$R^1$  はハロゲン、シアノ、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、および  $-C(O)NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基 (式中、 $R^{14}$  は  $(C_1-C_8)$  アルキル ;  $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子および  $(C_1-C_8)$  アルキルから選ばれる基、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒にあって 5 員または 6 員環を形成してもよい) ;

$R^2$  はハロゲン、 $-OF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル ; および

$R^3$  はハロゲン、 $(C_1-C_8)$  アルコキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基、

で示される化合物およびその薬理学的に許容される塩または溶媒和物。

【請求項 9】

$R^3$  がハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

$X$  が  $-O-$  である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

$X$  が  $-S-$  である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】

$R^2$  がハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 13】

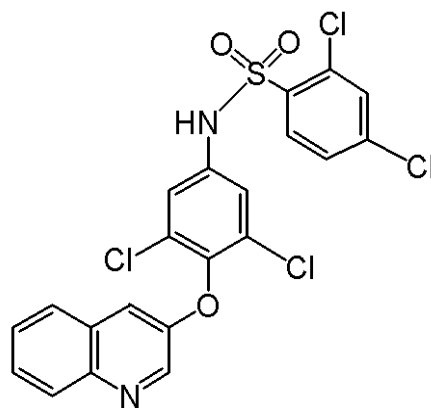
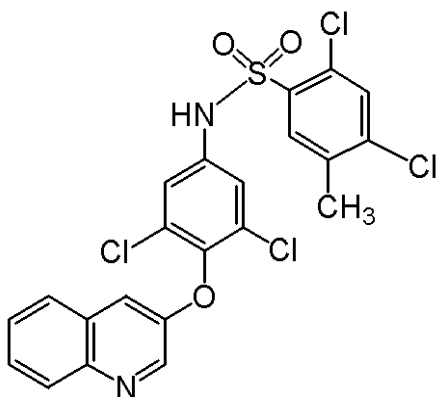
$R^1$  および  $R^3$  がそれぞれ独立してハロゲン、および  $R^2$  がハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

下記の化学式で示される化合物である、請求項 8 記載の化合物。

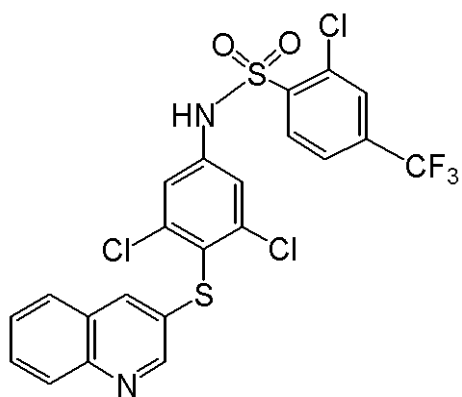
40

## 【化 4】

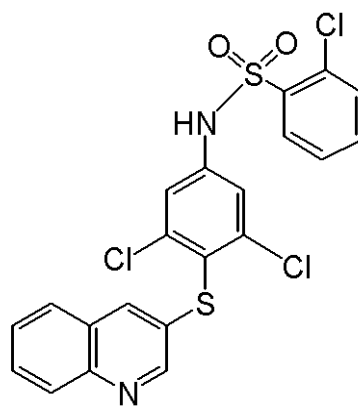


10

## 【化 5】



及び

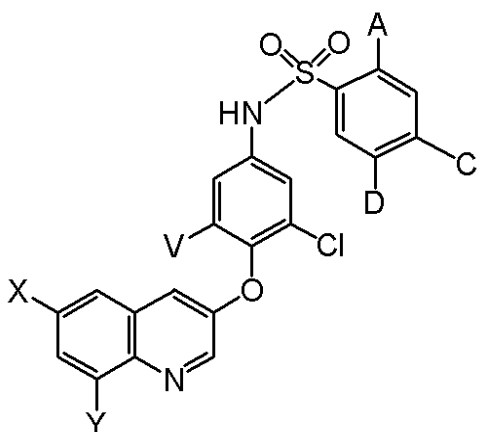


20

## 【請求項 15】

式：

## 【化 6】



30

式中、

A は Cl または CF<sub>3</sub>；C は Cl または CF<sub>3</sub>；D は H または CH<sub>3</sub>；

V は F または Cl；

X は H および CH<sub>3</sub> から選ばれる基；および

Y は H；

40

で示される請求項 8 に記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩または溶媒和物。

## 【請求項 16】

V が Cl である、請求項 15 記載の化合物。

## 【請求項 17】

50

XおよびYはそれぞれHである、請求項15記載の化合物。

【請求項18】

AがC1である、請求項15記載の化合物。

【請求項19】

AがC1；CがC1；VがC1である、請求項15記載の化合物。

【請求項20】

AがC1；CがC1；VがC1およびXおよびYがそれぞれHである、請求項15記載の化合物。

【請求項21】

AがC1；CがC1；VがC1；DがH；XおよびYがそれぞれHである、請求項15記載の化合物。 10

【請求項22】

3-キノリニル基が非置換である、請求項8記載の化合物。

【請求項23】

3-キノリニル基が置換されている、請求項8記載の化合物。

【請求項24】

薬理学的に許容される賦形剤と請求項8～23のいずれか1つに記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項25】

薬理学的に許容される賦形剤と請求項21に記載の化合物を含む医薬組成物。 20

【請求項26】

請求項1～6および8～23のいずれか1つに記載の化合物の、宿主の代謝疾患または炎症疾患を調節する薬剤を製造するための使用。

【請求項27】

宿主がヒト、イヌ、サル、マウス、ラット、ウマおよびネコから選ばれる哺乳動物である、請求項26記載の使用。

【請求項28】

該薬剤が経口投与用に処方されている、請求項26記載の使用。

【請求項29】

該薬剤が局所投与用に処方されている、請求項26記載の使用。 30

【請求項30】

PPAR-介在病態の発症を予防するように調製されてなる、請求項26記載の使用。

【請求項31】

該疾病がNIDDM、肥満、高コレステロール血症、および他の脂質介在疾患、および炎症疾患から選ばれる疾病である、請求項26記載の使用。

【請求項32】

該薬剤が非経口投与用に処方されている、請求項26記載の使用。

【請求項33】

該代謝疾患がPPARで介在される、請求項26記載の使用。 40

【請求項34】

該代謝疾患がNIDDMである、請求項26記載の使用。

【請求項35】

該宿主がヒトである、請求項26記載の使用。

【請求項36】

該炎症疾患が関節リウマチまたは動脈硬化症である、請求項26記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はPPAR受容体を調節し、II型糖尿病(およびその合併症)、高コレステロール血症(および異常な高あるいは低血漿リポ蛋白あるいはトリグリセリド値を伴うその関 50

連疾病)および炎症疾患の診断と治療に有用な化合物に関する。

【 0 0 0 2 】

【発明の背景】

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体(P P A R s)はステロイド/チロイド/レチノイド受容体スーパーファミリーに属する変換タンパク(transducer protein)である。P P A R sは既知のリガンドがないオーファン受容体として元来認識されていたが、脂肪酸ペルオキシソーム増殖剤の多面発現性効果を介在するその能力で命名された。これらの受容体は、R X Rとのヘテロ2量体としてその応答性D N A配列に結合することによって標的遺伝子の発現を制御する、リガンド調節転写因子として機能する。標的遺伝子は脂質代謝と含脂肪細胞の分化に関与する酵素をコードする。よって、脂質代謝制御に関与する転写因子

10

【 0 0 0 3 】

P P A R はリガンド応答性転写因子の核受容体スーパーファミリーの一員であり、脂肪組織特異的様式により発現することが知られている。その発現は数種の前脂肪細胞系の分化の工程において初期に誘導される。さらなる研究により、P P A R は脂肪生成信号カスケードにおいて中枢的役割を果たしていることが示されている。P P A R はまたエネルギー恒常性制御と、抗肥満および糖尿病病態の標的となる重大なステップとして証明されている含脂肪細胞分化に関与しているob/leptin遺伝子を制御する。

【 0 0 0 4 】

含脂肪細胞分化におけるP P A R の役割を理解する研究において、幾人かの研究者はP P A R アクチベーターの同定に注目した。1クラスの化合物、チアゾリジンジオンは前含脂肪細胞と間葉性幹細胞に対しインビトロで脂肪生成作用と、インシュリン非依存性糖尿病(N I D D M)の動物モデルにおける抗糖尿病作用を持つことで知られているが、さらにP P A R 選択的リガンドであることが示された。さらに近年、ネズミP P A R を選択的に活性化する化合物がマウスにおいて抗糖尿病活性をインビボで持つことが証明された。

20

【 0 0 0 5 】

抗糖尿病薬のチアゾリジンジオンクラスでなされた進歩にもかかわらず、その受け入れがたい副作用によりその臨床使用は制限されている。よって、N I D D Mの治療および脂質代謝およびエネルギー恒常性に関する他の疾病の治療に有用な、強力でかつ選択的なP P A R のアクチベーターが依然として必要とされている。さらには、P P A R 活性をブロックする化合物は前含脂肪細胞が含脂肪細胞に成熟するのを阻害するのに有用であろうし、さらには肥満および望ましくない含脂肪細胞成熟を伴う関連疾患の治療に有用であろう。驚いたことに、本発明はP P A R 活性のアクチベーターおよび同時にアンタゴニストとしても有用な化合物、およびそれらを含む組成物、さらにはその使用方法を提供するものである。

30

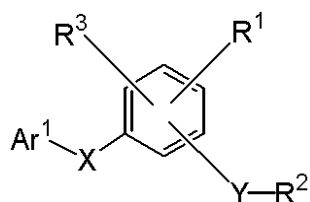
【 0 0 0 6 】

発明の要旨

一つの態様として、本発明はP P A R が介在する病態を調節する方法を提供する。本方法は一般的には宿主とP P A R 介在量の下記式の化合物を接触させることを特徴とする。

40

【化 2 5 】



式中、A r <sup>1</sup>は置換または非置換アリール基；文字Xは置換または非置換(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アル

50

キレン、置換または非置換( $C_1 - C_6$ )アルキレンオキシ、置換または非置換( $C_1 - C_6$ )アルキレンアミノ、置換または非置換( $C_1 - C_6$ )アルキレン -  $S(O)_k$  - 、 -  $O$  - 、 -  $C(O)$  - 、 -  $N(R^{11})$  - 、 -  $N(R^{11})C(O)$  - 、 -  $S(O)_k$  - および単結合から選ばれる2価の結合子(式中、 $R^{11}$ は水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキルおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基、および下付 $k$ は0~2の整数である)。上記式中の文字 $Y$ は、置換または非置換( $C_1 - C_6$ )アルキレン、 -  $O$  - 、 -  $C(O)$  - 、 -  $N(R^{12})$  -  $S(O)_m$ 、 -  $N(R^{12})C(O)$  - 、 -  $N(R^{12})$  -  $S(O)_m$  -  $N(R^{13})$  - 、 -  $S(O)_n$  - 、単結合およびこれらを組合せたものから選ばれる、いずれの配向も含む2価の結合子(式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換または非置換( $C_1 - C_8$ )アルキル、置換または非置換( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキルおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基であり、下付 $m$ および $n$ はそれぞれ独立して0~2の整数である)。

10

#### 【0007】

記号 $R^1$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_1 - C_8$ )アルコキシ、 -  $CO_2R^{14}$ 、 -  $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 -  $C(O)R^{14}$ 、 -  $S(O)_p$  -  $R^{14}$ 、 -  $S(O)_q$  -  $NR^{15}R^{16}$ 、 -  $O$  -  $C(O)$  -  $OR^{17}$ 、 -  $O$  -  $C(O)$  -  $R^{17}$ 、 -  $O$  -  $C(O)$  -  $NR^{15}R^{16}$ 、 -  $N(R^{14})$  -  $C(O)$  -  $NR^{15}R^{16}$ 、 -  $N(R^{14})$  -  $C(O)$  -  $R^{17}$ および -  $N(R^{14})$  -  $C(O)$  -  $OR^{17}$ から選ばれる基(式中、 $R^{14}$ は水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリールおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキル； $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリール、およびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員または7員環を形成してもよい； $R^{17}$ は水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリールおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基)である。例えば、アルキル、アルコキシおよびヘテロアルキル等の各基の各記述において、該基は置換された基または非置換の基のいずれも包含する。

20

#### 【0008】

記号 $R^2$ は置換または非置換アリールである。好ましくは、 $R^2$ はフェニル、ナフチル、ピリダジニルまたはピリジル基である。さらに好ましくは、 $R^2$ はハロゲン、 -  $OCF_3$ 、 -  $OH$ 、 -  $O(C_1 - C_8)$ アルキル、 -  $CN$ 、 -  $CF_3$ 、 -  $C(O)$  - ( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_1 - C_8$ )アルキルおよび -  $NH_2$ から選ばれる0~3個の置換基を有するフェニル、ナフチル、ピリダジニルまたはピリジル基である。特定の好ましい置換基(例えば -  $OCF_3$ 、 -  $CF_3$ )が提示されているので、用語アルキルおよびアルコキシはそれらの置換形も包含し、特に例示したものを含めたハロ置換形が好ましい。

30

#### 【0009】

記号 $R^3$ はハロゲン、シアノ、ニトロおよび置換または非置換( $C_1 - C_8$ )アルコキシから選ばれる基であり、好ましくはハロゲン、シアノ、あるいは( $C_1 - C_4$ )アルコキシ基であり、最も好ましくはハロゲン、メトキシあるいはトリフルオロメトキシである。

#### 【0010】

他の態様として、本発明は上記式の化合物、および上記化合物を含有する医薬組成物を提供する。

#### 【0011】

発明の詳細な説明

#### 略語および定義

下記の略語がここで用いられる。PPAR：ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体；NIDDM：インシュリン非依存性糖尿病；Et<sub>3</sub>N：トリエチルアミン；MeOH：メタノール；およびDMSO：ジメチルスルホキシド。

#### 【0012】

単独、あるいは他の置換基の一部としての用語「アルキル」は、特に言及しない限り、完全に飽和の、あるいはモノあるいは多不飽和の、二価および多価の基を含む、指定の数の炭素原子(例えば $C_1 - C_{10}$ は1から10個の炭素原子を意味する)を持つ直鎖または分岐鎖、あるいは環状の炭化水素基、あるいはそれらの組合せを意味する。飽和炭化水素基

50

の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、および*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等の同族体および異性体を意味する。不飽和アルキル基は1個またはそれ以上の二重結合または三重結合を持つものが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロベニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、および高級同族体および異性体が挙げられる。用語「アルキル」は特に言及しない限り、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」および「アルキレン」として後記にさらに詳しく定義するアルキルの誘導体も含むものである。単独、あるいは他の置換基の一部としての用語「アルキレン」はアルカンから誘導される二価の基、例えば-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-を意味する。一般的には、アルキル基は1~24個の炭素原子を持つものであるが、10あるいはそれ以下の炭素数のものが本発明では好ましい。「低級アルキル」あるいは「低級アルキレン」は短い鎖状のアルキルあるいはアルキレン基であり、一般的には8個あるいはそれ以下の炭素数のものをいう。

#### 【0013】

単独、あるいは他の用語と組み合わせられて用いられる用語「ヘテロアルキル」は、特に言及しない限り、規定の数の炭素原子およびO、N、SiおよびSから選ばれる1~3個のヘテロ原子から構成される安定な直鎖または分岐鎖、あるいは環状の炭化水素基、またはそれらを組合せたものを意味し、窒素原子およびイオウ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は4級化されていてもよい。該ヘテロ原子O、NおよびSは、ヘテロアルキル基のいずれの位置にあってもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残りと結合する位置を含む、ヘテロアルキル基のいずれの位置にあってもよい。例として、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>および-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>が含まれる。-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>などのように、2個までのヘテロ原子は、例えば、-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>などのような連続的であってもよい。用語「ヘテロアルキル」には、「ヘテロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキル」として後記に詳細に定義する基も含まれる。単独、あるいは他の置換基の一部としての用語「ヘテロアルキレン」は、例えば-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-等のヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基において、ヘテロ原子は鎖の1末端あるいは両末端を占めていてもよい。さらには、アルキレンおよびヘテロアルキレン結合基においては、本発明で提供される他のすべての結合基と同様、結合基の配向を意味するものでない。

#### 【0014】

単独で、あるいは他の用語と組み合わせられて用いられる用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」とは、特に言及しない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状形を意味する。さらには、ヘテロシクロアルキルにおいて、ヘテロ原子は複素環基が分子の残りに結合する位置を占めていてもよい。シクロアルキルの例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル等が挙げられ、ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル等が挙げられる。

#### 【0015】

単独で、あるいは他の置換基の一部として用いられる用語「ハロ」あるいは「ハロゲン」とは、特に言及しない限り、フッ素、塩素、臭素あるいはヨウ素原子を意味する。さらに

10

20

30

40

50

、「フルオロアルキル」などの用語はモノフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキルを包含するものとする。

【0016】

単独で、あるいは他の用語(例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)と組み合わせられて用いられる用語「アリール」とは、特に言及しない限り、単環あるいは共に縮合しているか、あるいは共有的に結合している複数環(3環を上限として)である、芳香族置換基を意味する。環は各々、N、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有し、窒素および硫黄原子は酸化されていてもよく、窒素原子は4級化されていてもよい。ヘテロ原子を包含するアリール基は「ヘテロアリール」として呼ばれ、ヘテロ原子を介して分子の残りと結合できる。これらに限定されないが、アリール基の例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、2-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリニル、5-イソキノリニル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリニル、および6-キノリニルが挙げられる。上記のアリール環系の各々の置換基は、下記の許容される置換基からなる群から選ばれる。

【0017】

用語「アリールアルキル」はアリール基がアルキル基に結合したもの(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル等)あるいはヘテロアルキル基に結合したもの(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル等)が挙げられる。

上記の用語(つまり、「アルキル」、「ヘテロアルキル」および「アリール」)の各々は、各基の置換および非置換形の両者を包含するものである。各型の基の好ましい置換基は下記に示す。

【0018】

アルキルおよびヘテロアルキル基(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルとしてしばしば呼ばれる基も含む)の置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 等の多様な群から選ばれる、0個から $(2N+1)$ ( $N$ はその基の総炭素数である)個の基である。 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ はそれぞれ独立して、水素原子、非置換( $C_1-C_8$ )アルキルおよびヘテロアルキル、非置換アリール、1~3個のハロゲン、非置換アルキル、アルコキシおよびチオアルコキシで置換されたアリール、あるいはアリール( $C_1-C_4$ )アルキル基を意味する。 $R'$ および $R''$ が同じ窒素原子に結合している場合は、それらは窒素原子と結合して5員、6員または7員環を形成できる。例えば、 $-NR'R''$ は1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを包含するものである。用語「アルキル」がハロアルキル(例えば $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ )やアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)などの基を包含することを意味することは、置換基の上記検討から、本分野の技術者は理解するであろう。好ましくは、アルキル基(および関連するアルコキシ、ヘテロアルキル等)は非置換か、あるいはハロゲン、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2$

$\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{NO}_2$ から選ばれる、1～3個の置換基を有する。さらに好ましくは、アルキルおよびその関連する基は、ハロゲン、 $-\text{OR}'$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ および $-\text{NO}_2$ から選ばれる、0、1または2個の置換基を有する。

#### 【0019】

同様に、アリール基の置換基は変動し、ハロゲン、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、パーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルコキシ、およびパーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキルから選ばれる、1個から芳香環系の開放原子価の総数個の基である。 $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ および $\text{R}'$ はそれぞれ独立して、水素原子、( $\text{C}_1-\text{C}_8$ )アルキルおよびヘテロアルキル、非置換アリール、(非置換アリール)-( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキル、および(非置換アリール)オキシ-( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキルから選ばれる。好ましくは、アリール基は非置換か、あるいはハロゲン、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、パーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルコキシ、およびパーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキルから選ばれる、1～3個の置換基を有するものである。さらに好ましくは、アリール基はハロゲン、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ 、パーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルコキシ、およびパーフルオロ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )アルキルから選ばれる、0、1、2個の置換基を有するものである。

#### 【0020】

アリール環の隣接する原子の置換基の2つは、式(式中TおよびUはそれぞれ独立して $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、あるいは単結合であり、qは0から2の整数である)で示される置換基で置き換えられていてもよい。別法として、アリール環の隣接する原子の置換基の2つは、式： $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ (式中AおよびBはそれぞれ独立して $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ 、あるいは単結合であり、rは1から3の整数である)で示される置換基で置き換えられていてもよい。このように生成された新しい環の単結合のひとつは2重結合で置き換えられていてもよい。さらに、アリール環の隣接する原子の置換基の2つは、式： $-(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$ (式中sおよびtはそれぞれ独立して0から3の整数であり、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}'-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ である)で示される置換基で置き換えられていてもよい。 $-\text{NR}'-$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 中の置換基 $\text{R}'$ は水素原子または非置換( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )アルキルから選ばれる。

#### 【0021】

ここで用いられる用語「ヘテロ原子」は酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)およびシリコン(Si)を意味する。

#### 【0022】

用語「薬理的に許容される塩」とは、比較的非毒性の酸あるいは塩基と活性化合物との塩を意味し、それはここで開示する化合物に見られる特殊な置換基に依存する。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を持っている場合は、その化合物の中性体を十分量の所望の塩基と、不活性溶媒中あるいは溶媒非存在下で接触させることにより、塩基付加塩が得られる。薬理的に許容される塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、あるいはマグネシウム塩、あるいは同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を持っている場合は、その化合物の中性体を十分量の所望の酸と、不活性溶媒中あるいは溶媒非存在下で接触させることにより、酸付加塩が得られる。薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸モノ水素酸、リン酸、リン酸モノ水素酸、リン酸ジ

水素酸、硫酸、硫酸モノ水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等の無機酸から得られる塩や、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、蔞酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の相対的非毒性の有機酸から得られる塩が含まれる。アミノ酸との塩、例えば、アルギニン塩や、有機酸との塩、例えば、グルコン酸あるいはガラクトuron酸との塩等も含まれる(バージェ、S.M.ら、“薬理学的塩”、ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス、66巻、1-19頁(1977)参照)。塩基性および酸性官能基を両方持つ本発明のある種の特種な化合物は、塩基付加塩あるいは酸付加塩の両方に変換できる。

#### 【0023】

本発明化合物の中性体は、その塩を塩基あるいは酸と接触させて、常法により親化合物を単離することにより再生成できる。化合物の親形態は種々の塩形態とは、ある物理学的性状、例えば極性溶媒への溶解性等が異なるが、それ以外では、塩は本発明の目的にとっては化合物の親形態と同等である。

#### 【0024】

塩形態のほかに、本発明はプロドラッグ形態の化合物も提供する。ここで述べる化合物のプロドラッグは生理学的条件下で容易に化学変化を起し、本発明の化合物となる化合物である。さらに、プロドラッグはex vivoの環境下で化学的あるいは生化学的方法により本発明化合物に変換できる。例えば、プロドラッグは、適当な酵素あるいは化学試薬と経皮用パッチ式リザーバー(transdermal patch reservoir)内に置くと、本発明化合物にゆっくりと変換できる。

#### 【0025】

本発明のある種の化合物は非溶媒和形で存在し、同様に水和形を含む溶媒和形で存在する。一般的には、溶媒和物は非溶媒和物と同等であり、本発明範囲に包含されるものである。本発明のある種の化合物は多晶体あるいはアモルファスで存在し得る。一般的には、すべての物理的形態は本発明で意図される用途においては同等であり、本発明範囲に包含されるべきものである。

#### 【0026】

本発明のある化合物は不斉炭素原子(光学中心)あるいは二重結合を持ち、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体および個々の異性体もすべて本発明範囲に包含されるものである。

#### 【0027】

本発明化合物は、その化合物を構成している1つまたは複数の原子上に、不自然な割合の原子同位体を含んでいてもよい。例えば、化合物は、トリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )や炭素-14( $^{14}\text{C}$ )のような、放射性同位元素を用いて標識できる。本発明化合物のすべてのアイソトープ異性体は、放射活性にしる非活性にしる、本発明範囲に包含されるものである。

#### 【0028】

### 総論

P P A R と相互反応する新しい種類の化合物が現在発見されている。生物学的環境(つまり、細胞型、宿主の病理学状態等)により、これらの化合物はP P A R の作用を活性化あるいはブロックすることができる。P P A R 受容体を活性化することにより、化合物はP P A R 受容体により介在される症状を調節することができる治療剤として使用できる。上述のそのような症状の例としてはN I D D Mがある。さらに、化合物は糖尿病の合併症(例えば、ニューロパシー、網膜症、糸球体硬化症、および心臓血管障害)の予防および治療、および高脂血症の治療に有用である。さらには、化合物はP P A R により制御されることがごく最近発見された炎症疾患の調節に有用である(リコテラ、ネイチャー、391:79-82(1998)およびジアングラ、ネイチャー、391:82-86(1998)参照)。炎症疾患の例としてはリュウマチ性関節炎およびアテローム性動脈硬化症がある。

10

20

30

40

50

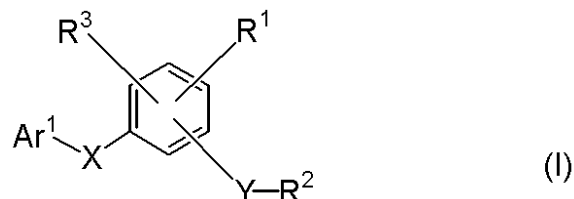
PPAR に拮抗して作用する化合物は、肥満、高血圧、高脂血症、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症、および代謝障害の治療に有用である。

【0029】

#### 発明の態様

一つの態様として、本発明は下記式で示される化合物を提供する。

【化26】



10

式(I)中、記号 $Ar^1$ は置換または非置換アリール基である。好ましくは $Ar^1$ は1～4個のヘテロ原子を環形成因子として包含する、単環または縮合二環基である。特に好ましくは、 $Ar^1$ は2個の縮合6員環、2個の縮合5員環、あるいは縮合5員環を持つ6員環から成る、単環あるいは縮合二環アリール基である。1～3個の窒素原子を環中に包含するヘテロアリール基。特に好ましい態様は、その $Ar^1$ がフェニル、ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、2-キノリニル、3-キノリニル、4-イソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、3-ピラゾリル、2-フェニル-4-イソキサゾリルであるものである。 $Ar^1$ は非置換あるいは置換されていてもよい。好ましい態様において、 $Ar^1$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル、あるいは $-NO_2$ から選ばれる0～3個の置換基で置換されたものである。最も好ましい1態様において、 $Ar^1$ が環中に1～2個の窒素原子を持ち、ハロゲン、 $-OCF_3$ 、または $-CF_3$ から選ばれる1つの置換基で置換されている単環式ヘテロアリール基である。好ましい他の1態様において、 $Ar^1$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $(C_1-C_8)$ アルキルまたは $(C_1-C_8)$ アルコキシから選ばれる1～3個の置換基をもつフェニルまたはナフチル基である。

20

【0030】

文字Xは置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレン、置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレンオキシ、置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレンアミノ、置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレン- $S(O)_k$ -、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-S(O)_k-$ 、および単結合から選ばれる2価の結合手(式中、 $R^{11}$ は水素原子、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキルおよびアリール $(C_1-C_4)$ アルキルから選ばれる基であり、下付きkは0から2の整数を表す)である。好ましい態様において、Xは $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレン、 $-N(R^{11})-$ または $-S(O)_k-$ である。最も好ましくは、Xは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(イソプロピル)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ または $-S(O)_k-$ である。さらに好ましくは、Xは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ または $-S(O)_k-$ (式中、 $R^{11}$ は水素原子、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである)である。

30

40

【0031】

上記式中、文字Yは置換または非置換 $(C_1-C_6)$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-N(R^{12})-S(O)_m-N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{12})C(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、単結合、およびこれらの組合せから選ばれる2価の結合手(式中、 $R^{12}$ および $R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換または非置換 $(C_1-C_8)$ アルキル、置換または非置換 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキルおよび置換または非置換アリール $(C_1-C_4)$ アルキルから選ばれる基であり、下付きmおよびnはそれぞれ独立して0から2の整数を表す)である。好ましい態様において、Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ または $-N(R^{12})-C(O)-$ である。さらに好ましくは、Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ (式中、 $R^{12}$ は水素原子または置換または

50

非置換( $C_1 - C_8$ )アルキルである)である。最も好ましくは、Yは $-NH-S(O)_2-$ である。さらに、ここで述べる結合手(XおよびYで表される)はいずれの配向であってもよい。特に $-N(R^{12})-S(O)_2-$ の窒素原子は中央のベンゼン環あるいは $R^2$ 基のいずれにも結合することができる。

#### 【0032】

記号 $R^1$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_1 - C_8$ )アルコキシ、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、 $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ 、 $-O-C(O)-OR^{17}$ 、 $-O-C(O)-R^{17}$ 、 $-O-C(O)-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{14})-C(O)-NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{14})-C(O)-R^{17}$ 、および $N(R^{14})-C(O)-OR^{17}$ (式中、 $R^{14}$ は水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリールおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基； $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリールおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒になって5員、6員あるいは7員環を形成する； $R^{17}$ は水素原子、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_2 - C_8$ )ヘテロアルキル、アリールおよびアリール( $C_1 - C_4$ )アルキルから選ばれる基である)である。アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキルの記述において、それらは置換されていても、非置換でもよい。好ましくは、置換されている場合、その置換基はハロゲン(例えば、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ )である。好ましい態様において、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_1 - C_8$ )アルコキシ、 $-CO_2R^{14}$ および $-C(O)NR^{15}R^{16}$ である。さらに好ましくは、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、( $C_1 - C_8$ )アルキル、( $C_1 - C_8$ )アルコキシ、 $-CO_2R^{14}$ 、または $-C(O)NR^{15}R^{16}$ (式中、 $R^{14}$ は( $C_1 - C_8$ )アルキル； $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、水素原子または( $C_1 - C_8$ )アルキル、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒になって5員あるいは6員環を形成する)である。他の好ましい $R^1$ 基は、 $Ar^1$ 基がフェニル、ピリジル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾイミダゾリルである化合物の群分けに関連して後記で検討する。

#### 【0033】

記号 $R^2$ は置換または非置換アリールである。好ましくは、 $R^2$ はフェニル、ナフチル、ピリダジニルまたはピリジル基である。さらに好ましくは、 $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-(C_1 - C_8)$ アルキル、 $-(C_1 - C_8)$ アルキルおよび $-NH_2$ から選ばれる0~3個の置換基で置換されたフェニル、ナフチル、ピリダジニルまたはピリジル基である。具体的な好ましい置換基(例えば、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ )が提示されているので、用語アルキルおよびアルコキシはそれらの置換体も、好ましくは特に記載したものを含むハロ置換体をも包含するものである。

#### 【0034】

記号 $R^3$ はハロゲン、シアノ、ニトロまたは置換または非置換( $C_1 - C_8$ )アルコキシ基、好ましくは、ハロゲン、シアノまたは( $C_1 - C_4$ )アルコキシ基である。最も好ましくは、ハロゲン、メトキシまたはトリフルオロメトキシである。

#### 【0035】

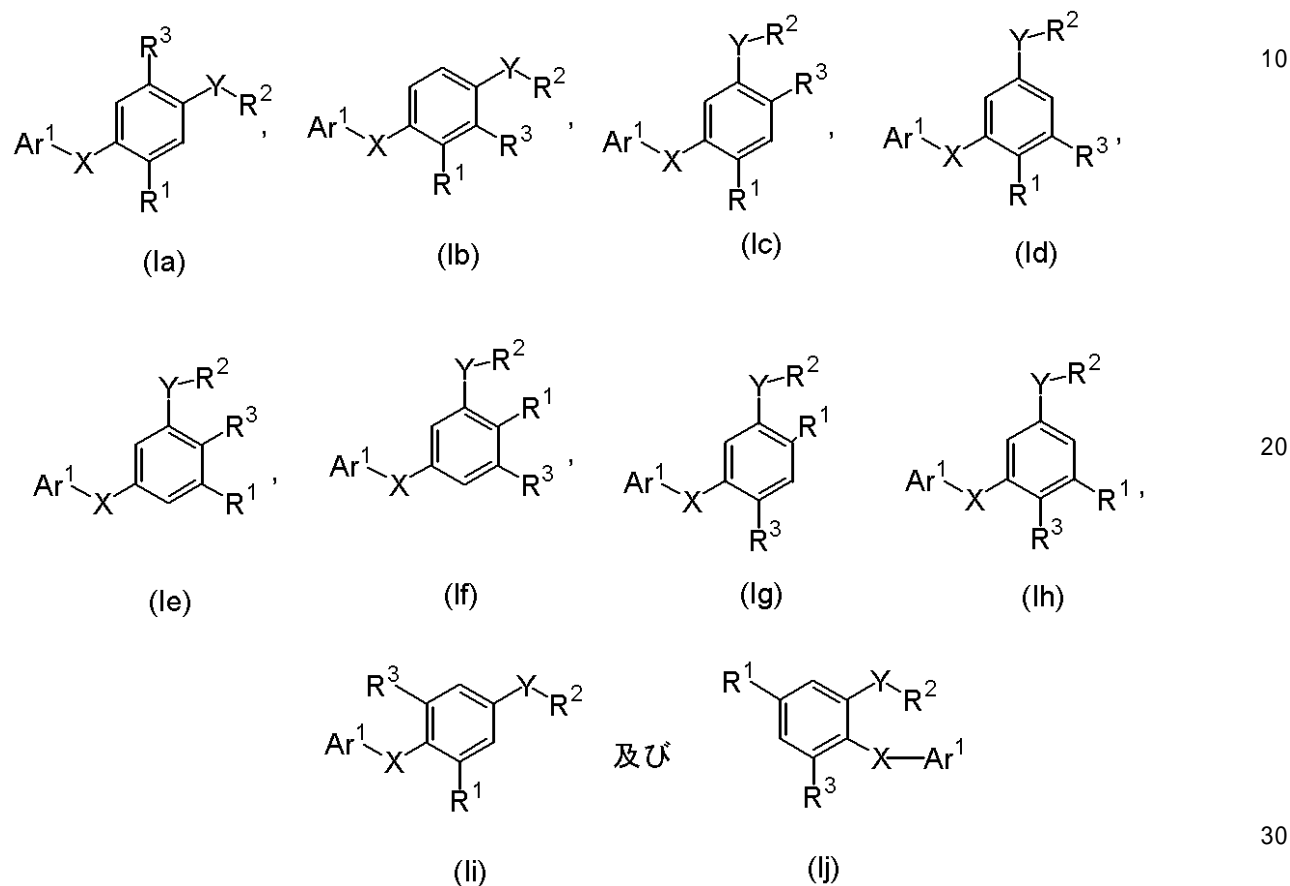
多くの好ましい態様がここに開示される。例えば、好ましい1態様において、Xは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-S-$ から選ばれる2価の結合子；Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ (式中、 $R^{12}$ は水素原子および( $C_1 - C_8$ )アルキルから選ばれる基である)である。他の好ましい態様において、Xは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-S-$ から選ばれる2価の結合子；Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ (式中、 $R^{12}$ は水素原子および( $C_1 - C_8$ )アルキルから選ばれる基である)；および $R^2$ はフェニル、ピリジル、ナフチルおよびピリダジニルから選ばれる置換または非置換アリールである。他の好ましい態様において、Xは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-S-$ から選ばれる2価の結合子；Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ (式中、 $R^{12}$ は水素原子および( $C_1 - C_8$ )アルキルから選ばれる基である)； $R^2$ はフェニル、ピリジル、ナフチルおよびピリダジニルから選ばれる

置換または非置換アリール；および  $Ar^1$  はピリジル、フェニル、ナフチル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンゾイミダゾリルから選ばれる置換または非置換アリールである。

【 0 0 3 6 】

本分野の技術者であれば多くの構造異性体が式 I で表されることを理解するであろう。好ましい一態様において、異性体はフェニル環上の基が隣接しない位置を占めるものである。他の態様において、化合物は下記式で表される構造配向を持つものである。

【 化 2 7 】



さらに好ましい化合物は式 I a または I b で表される構造配向を持つものである。他の好ましい化合物は、式 I a または I b において  $R^1$  および  $R^3$  の位置が交替した (反対の) ものである。

【 0 0 3 7 】

他の好ましい化合物は  $Ar^1 - X$  - および  $- Y - R^2$  が互いにオルト位置を占めるもの (I j で例示) である。

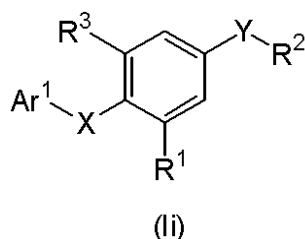
【 化 2 8 】



【 0 0 3 8 】

好ましい化合物の他の群としては、下記式で表されるものである。

【 化 2 9 】



## 【 0 0 3 9 】

$A r^1$  が置換または非置換フェニル：

特に好ましい態様に一群において、 $A r^1$  は置換または非置換フェニル基である。さらに好ましい態様は、式 I a から式 I j にいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、X が - O - 、 - N H - または - S - ； Y が - N H - S O<sub>2</sub> - ；  $R^1$  が水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C (O)  $R^{14}$ 、- C O<sub>2</sub>  $R^{14}$ 、- C (O) N  $R^{15}$   $R^{16}$ 、- S (O)<sub>p</sub>  $R^{14}$  および - S (O)<sub>q</sub> - N  $R^{15}$   $R^{16}$  から選ばれる基；  $R^2$  がハロゲン、- O C F<sub>3</sub>、- O H、- O (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C (O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C N、- C F<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、および - N H<sub>2</sub> から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基、および  $R^3$  がハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基であるものである。

10

## 【 0 0 4 0 】

$A r^1$  が置換または非置換フェニルである他の特に好ましい態様は、式 I i または式 I j で表される化合物である。この態様の群において、X は - C H<sub>2</sub> - 、- C H (C H<sub>3</sub>) - 、- O - 、- C (O) - 、- N ( $R^{11}$ ) - および - S - から選ばれる 2 価の結合子(式中、 $R^{11}$  は水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)； Y は - N ( $R^{12}$ ) - S (O)<sub>2</sub> - で示される 2 価の結合子(式中、 $R^{12}$  が水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；  $R^1$  は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C (O)  $R^{14}$ 、- C O<sub>2</sub>  $R^{14}$ 、- C (O) N  $R^{15}$   $R^{16}$ 、- S (O)<sub>p</sub> -  $R^{14}$ 、- S (O)<sub>q</sub> - N  $R^{15}$   $R^{16}$ 、- O - C (O) -  $R^{17}$ 、および - N ( $R^{14}$ ) - C (O) -  $R^{17}$  (式中、 $R^{14}$  は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、アリールおよびアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルから選ばれる基；  $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基、またはそれらが結合する窒素原子と一緒になって 5 員、6 員または 7 員環を形成してもよい；  $R^{17}$  は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基；下付 p は 0 ~ 2 の整数；および下付 q は 2 である)；  $R^2$  は置換または非置換フェニル；および  $R^3$  はハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシであるものである。

20

30

## 【 0 0 4 1 】

さらに好ましい態様においては、X は - O - 、- N H - または - S - ； Y は - N H - S O<sub>2</sub> - ；  $R^1$  は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C (O)  $R^{14}$ 、- C O<sub>2</sub>  $R^{14}$ 、- C (O) N  $R^{15}$   $R^{16}$ 、- S (O)<sub>p</sub>  $R^{14}$  および - S (O)<sub>q</sub> - N  $R^{15}$   $R^{16}$  から選ばれる基；  $R^2$  はハロゲン、- O C F<sub>3</sub>、- O H、- O (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C (O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C N、- C F<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - N H<sub>2</sub> から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

40

## 【 0 0 4 2 】

さらに好ましい態様において、 $A r^1$  はハロゲン、- O C F<sub>3</sub>、- O H、- O (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、- C F<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - N O<sub>2</sub> から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；  $R^1$  はハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルおよび(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシから選ばれる基；  $R^2$  はハロゲン、- O C F<sub>3</sub>、- O H、- O (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C (O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C N、- C F<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - N H<sub>2</sub> から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基、更に好ましくはハロゲン、- O C F<sub>3</sub> および - C F<sub>3</sub> から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；お

50

よび  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ独立してハロゲン、および  $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニルである。

#### 【0043】

$Ar^1$  が置換または非置換ピリジル基：

特に好ましい態様の一群において、 $Ar^1$  は置換または非置換ピリジル基である。さらに好ましくは、式 I a から式 I j のいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、X は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$ ；Y は  $-NH-SO_2-$ ； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、および  $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

10

#### 【0044】

$Ar^1$  が置換または非置換ピリジル基である他の特に好ましい態様は、式 I i または式 I j のいずれかで表されるものである。この態様において、X は  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$  および  $-S-$  から選ばれる 2 価の結合子(式中、 $R^{11}$  は水素原子および  $(C_1-C_8)$  アルキルから選ばれる基である)；Y は  $-N(R^{12})-S(O)_2-$  で示される 2 価の結合子(式中、 $R^{12}$  は水素原子および  $(C_1-C_8)$  アルキルから選ばれる基である)； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、 $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ 、 $-O-C(O)-R^{17}$ 、および  $-N(R^{14})-C(O)R^{17}$  から選ばれる基(式中、 $R^{14}$  は水素原子、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキル、アリーールおよびアリーール  $(C_1-C_4)$  アルキルから選ばれる基； $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって 5 員、6 員または 7 員環を形成してもよい； $R^{17}$  は水素原子、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキルから選ばれる基；下付 p は 0 ~ 2 の整数；および下付 q は 2)； $R^2$  は置換または非置換フェニル；および  $R^3$  はハロゲンまたは  $(C_1-C_8)$  アルコキシである。

20

30

#### 【0045】

さらに好ましい態様において、X は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$ ；Y は  $-NH-SO_2-$ ； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$  および  $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

#### 【0046】

さらに好ましい態様において、 $Ar^1$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NO_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するピリジル基； $R^1$  はハロゲン、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_2-C_8)$  ヘテロアルキルおよび  $(C_1-C_8)$  アルコキシから選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、 $R^1$  および  $R^3$  はそれぞれ独立してハロゲン、 $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$  および  $-CF_3$  から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基である。最も好ましくは、 $Ar^1$  は上記の好ましい置換基を有する 3 - ピリジル基である。

40

50

## 【 0 0 4 7 】

他の特に好ましい態様において、式 I で表される化合物中、 $Ar^1$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$  から選ばれる 1 個の置換基を有するピリジル環； $X$  は  $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$  およびそれらの組合せから選ばれる 2 価の結合手； $Y$  は  $-NH-S(O_2)-$  および  $-NH-C(O)-$  から選ばれる 2 価の結合手； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_1 - C_8)$  アルコキシおよび  $-C(O)NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基(式中、 $R^{15}$  は水素原子、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、アリールおよびアリール  $(C_1 - C_4)$  アルキルから選ばれる基)； $R^2$  はハロゲン、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $-O-(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $-CN$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニルまたはピリジル環；および  $R^3$  はハロゲン、シアノまたは  $(C_1 - C_8)$  アルコキシである。

10

## 【 0 0 4 8 】

$Ar^1$  が置換または非置換ナフチル：

特に好ましい態様の一群において、 $Ar^1$  は置換または非置換ナフチル基である。さらに好ましくは、式 I a から式 I j のいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、 $X$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$ ； $Y$  は  $-NH-SO_2-$ ； $R^1$  が水素原子、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1 - C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、および  $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

20

## 【 0 0 4 9 】

$Ar^1$  が置換または非置換ナフチルである他の特に好ましい態様は、式 I i または式 I j のいずれかで表されるものである。この態様において、 $X$  は  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$  および  $-S-$  から選ばれる 2 価の結合子(式中、 $R^{11}$  が水素原子および  $(C_1 - C_8)$  アルキルから選ばれる基である)； $Y$  は  $-N(R^{12})-S(O)_2-$  で示される 2 価の結合子(式中、 $R^{12}$  は水素原子および  $(C_1 - C_8)$  アルキルから選ばれる基である)； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1 - C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、 $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ 、 $-O-C(O)-R^{17}$ 、および  $-N(R^{14})-C(O)R^{17}$  から選ばれる基(式中、 $R^{14}$  は水素原子、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキル、アリールおよびアリール  $(C_1 - C_4)$  アルキルから選ばれる基； $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって 5 員、6 員または 7 員環を形成してもよい； $R^{17}$  は水素原子、 $(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキルから選ばれる基；下付  $p$  は 0 ~ 2 の整数；および下付  $q$  は 2)； $R^2$  は置換または非置換フェニル；および  $R^3$  はハロゲンまたは  $(C_1 - C_8)$  アルコキシである。

30

## 【 0 0 5 0 】

さらに好ましい態様において、 $X$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-S-$ ； $Y$  は  $-NH-SO_2-$ ； $R^1$  は水素原子、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキル、 $(C_1 - C_8)$  アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$  および  $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$  から選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_8)$  アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_8)$  アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $-NH_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するフェニル基；および  $R^3$  はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

40

## 【 0 0 5 1 】

さらに好ましい態様において、 $Ar^1$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-CF_3$ 、 $(C_1 - C_8)$  アルキルおよび  $-NO_2$  から選ばれる 0 ~ 3 個の置換基を有するナフチル基； $R^1$  はハロゲン、 $(C_1 - C_8)$  アルキル、 $(C_2 - C_8)$  ヘテロアルキルおよび  $(C_1 - C_8)$  アルコキシから選ばれる基； $R^2$  はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1$

50

- C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0 ~ 3個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、- OCF<sub>3</sub>および - CF<sub>3</sub>から選ばれる1 ~ 3個の置換基を有するフェニル基；および R<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、R<sup>1</sup>および R<sup>3</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、および R<sup>2</sup>はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>および - CF<sub>3</sub>から選ばれる1 ~ 3個の置換基を有するフェニル基である。

#### 【0052】

A r<sup>1</sup>が置換または非置換ベンゾチアゾリル基：

特に好ましい態様の他の一群において、A r<sup>1</sup>は置換または非置換ベンゾチアゾリル基である。さらに好ましくは、式 I a から式 I j のいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、Xは - O - 、 - NH - または - S - ；Yは - NH - SO<sub>2</sub> - ；R<sup>1</sup>が水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub> - R<sup>14</sup>、および - S(O)<sub>q</sub> - NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0 ~ 3個の置換基を有するフェニル基；および R<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

#### 【0053】

A r<sup>1</sup>が置換または非置換ベンゾチアゾリル基である他の特に好ましい態様は、式 I i または式 I j のいずれかで表されるものである。この態様において、Xは - CH<sub>2</sub> - 、 - CH(CH<sub>3</sub>) - 、 - O - 、 - C(O) - 、 - N(R<sup>11</sup>) - および - S - から選ばれる2価の結合子(式中、R<sup>11</sup>は水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；Yは - N(R<sup>12</sup>) - SO<sub>2</sub> - で示される2価の結合子(式中、R<sup>12</sup>は水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O) - NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub> - R<sup>14</sup>、- S(O)<sub>q</sub> - NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- O - C(O) - R<sup>17</sup>、および - N(R<sup>14</sup>) - C(O)R<sup>17</sup>から選ばれる基(式中、R<sup>14</sup>は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、アリールおよびアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル；R<sup>15</sup>および R<sup>16</sup>はそれぞれ独立して水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員または7員環を形成してもよい；R<sup>17</sup>は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基；下付pは0 ~ 2の整数；および下付qは2)；R<sup>2</sup>は置換または非置換フェニル；および R<sup>3</sup>はハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシである。

#### 【0054】

さらに好ましい態様において、Xは - O - 、 - NH - または - S - ；Yは - NH - SO<sub>2</sub> - ；R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub> - R<sup>14</sup>および - S(O)<sub>q</sub> - NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0 ~ 3個の置換基を有するフェニル基；および R<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

#### 【0055】

さらに好ましい態様において、A r<sup>1</sup>はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NO<sub>2</sub>から選ばれる1 ~ 3個の置換基を有するベンゾチアゾリル基；R<sup>1</sup>はハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルおよび(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシから選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0 ~ 3個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、- OCF<sub>3</sub>および - CF<sub>3</sub>から選ばれる1 ~ 3個の置換基を有するフェニ

10

20

30

40

50

ル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ独立してハロゲン；および $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である。最も好ましくは、ベンゾチアゾリル基は2-ベンゾチアゾリル基である。

#### 【0056】

$Ar^1$ が置換または非置換ベンゾオキサゾリル基：

特に好ましい態様の一群において、 $Ar^1$ は置換または非置換ベンゾオキサゾリル基である。さらに好ましくは、式I aから式I jのいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ ；Yは $-NH-SO_2-$ ； $R^1$ が水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$ アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、および $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ から選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $-NH_2$ から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

#### 【0057】

$Ar^1$ が置換または非置換ベンゾオキサゾリル基である他の特に好ましい態様は、式I iまたは式I jのいずれかで表されるものである。この態様において、Xは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{11})-$ および $-S-$ から選ばれる2価の結合子(式中、 $R^{11}$ が水素原子および $(C_1-C_8)$ アルキルから選ばれる基である)；Yは $-N(R^{12})-S(O)_2-$ で示される2価の結合子(式中、 $R^{12}$ は水素原子および $(C_1-C_8)$ アルキルから選ばれる基である)； $R^1$ は水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$ アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ 、 $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ 、 $-O-C(O)-R^{17}$ 、および $-N(R^{14})-C(O)R^{17}$ から選ばれる基(式中、 $R^{14}$ は水素原子、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキル、アリーールおよびアリーール $(C_1-C_4)$ アルキル； $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員または7員環を形成してもよい； $R^{17}$ は水素原子、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキルから選ばれる基；下付pは0～2の整数；および下付qは2)； $R^2$ は置換または非置換フェニル；および $R^3$ はハロゲンまたは $(C_1-C_8)$ アルコキシである。

#### 【0058】

さらに好ましい態様において、Xは $-O-$ 、 $-NH-$ または $-S-$ ；Yは $-NH-SO_2-$ ； $R^1$ は水素原子、ハロゲン、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキル、 $(C_1-C_8)$ アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_p-R^{14}$ および $-S(O)_q-NR^{15}R^{16}$ から選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $-NH_2$ から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

#### 【0059】

さらに好ましい態様において、 $Ar^1$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $-NO_2$ から選ばれる0～3個の置換基を有するベンゾオキサゾリル基； $R^1$ はハロゲン、 $(C_1-C_8)$ アルキル、 $(C_2-C_8)$ ヘテロアルキルおよび $(C_1-C_8)$ アルコキシから選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_8)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $(C_1-C_8)$ アルキルおよび $-NH_2$ から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ独立してハロゲン、および $R^2$ はハロゲン、 $-OCF_3$ および $-CF_3$ から選ばれる1～3個の置換基を有するフェ

ニル基である。最も好ましい態様において、ベンゾオキサゾリル基は2-ベンゾオキサゾリル基である。

#### 【0060】

$Ar^1$ が置換または非置換ベンゾイミダゾリル基：

特に好ましい態様の他の群において、 $Ar^1$ は置換または非置換ベンゾイミダゾリル基である。さらに好ましくは、式I aから式I jのいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、Xは-O-、-NH-または-S-；Yは-NH-SO<sub>2</sub>-；R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-C(O)R<sup>14</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>14</sup>、および-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-CN、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび-NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；およびR<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

10

#### 【0061】

$Ar^1$ が置換または非置換ベンゾイミダゾリル基である他の特に好ましい態様は、式I iまたは式I jのいずれかで表されるものである。この態様において、Xは-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-O-、-C(O)-、-N(R<sup>11</sup>)-および-S-から選ばれる2価の結合子(式中、R<sup>11</sup>は水素原子および(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；Yは-N(R<sup>12</sup>)-S(O)<sub>2</sub>-で示される2価の結合子(式中、R<sup>12</sup>は水素原子および(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-C(O)R<sup>14</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-O-C(O)-R<sup>17</sup>、および-N(R<sup>14</sup>)-C(O)R<sup>17</sup>から選ばれる基(式中、R<sup>14</sup>は水素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、アリーールおよびアリーール(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルから選ばれる基；R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>はそれぞれ独立して水素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒になって5員、6員または7員環を形成してもよい；R<sup>17</sup>は水素原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基；下付pは0～2の整数；および下付qは2)；R<sup>2</sup>は置換または非置換フェニル；およびR<sup>3</sup>はハロゲンまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシである。

20

#### 【0062】

さらに好ましい態様において、Xは-O-、-NH-または-S-；Yは-NH-SO<sub>2</sub>-；R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシ、-C(O)R<sup>14</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、-C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-S(O)<sub>p</sub>-R<sup>14</sup>および-S(O)<sub>q</sub>-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-CN、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび-NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；およびR<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

30

#### 【0063】

さらに好ましい態様において、 $Ar^1$ はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび-NO<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するベンゾイミダゾリル基；R<sup>1</sup>はハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルおよび(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルコキシから選ばれる基；R<sup>2</sup>はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>、-OH、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキル、-CN、-CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)アルキルおよび-NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、-OCF<sub>3</sub>および-CF<sub>3</sub>から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基；およびR<sup>3</sup>はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立してハロゲン、およびR<sup>2</sup>はハロゲン、-OCF<sub>3</sub>および-CF<sub>3</sub>から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である。特に好ましい態様において、ベンゾイミダゾリル基は2-ベンゾイミダゾリル基である。

40

50

## 【 0 0 6 4 】

$A r^1$ が置換または非置換キノリニルまたはイソキノリニル基：

特に好ましい態様の他の一群において、 $A r^1$ は置換または非置換キノリニルまたはイソキノリニル基である。さらに好ましくは、式 I a から式 I j のいずれかで表される化合物である。さらに好ましくは、Xは - O - 、 - NH - または - S - ；Yは - NH - SO<sub>2</sub> - ； $R^1$ が水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub>- R<sup>14</sup>、および - S(O)<sub>q</sub>- NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

10

## 【 0 0 6 5 】

$A r^1$ が置換または非置換キノリニルまたはイソキノリニル基である他の特に好ましい態様は、式 I i または式 I j のいずれかで表されるものである。この態様において、Xは - CH<sub>2</sub> - 、 - CH(CH<sub>3</sub>) - 、 - O - 、 - C(O) - 、 - N(R<sup>11</sup>) - および - S - から選ばれる2価の結合子(式中、 $R^{11}$ は水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)；Yは - N(R<sup>12</sup>) - S(O)<sub>2</sub> - で示される2価の結合子(式中、 $R^{12}$ は水素原子および(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルから選ばれる基である)； $R^1$ は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O) - NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub>- R<sup>14</sup>、- S(O)<sub>q</sub>- NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- O - C(O) - R<sup>17</sup>、および - N(R<sup>14</sup>) - C(O) - R<sup>17</sup>から選ばれる基(式中、 $R^{14}$ は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、アリールおよびアリール(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル； $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基か、あるいはそれらが結合する窒素原子と一緒にあって5員、6員または7員環を形成してもよい； $R^{17}$ は水素原子、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルから選ばれる基；下付pは0～2の整数；および下付qは2)； $R^2$ は置換または非置換フェニル；および $R^3$ はハロゲンまたは(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシである。

20

## 【 0 0 6 6 】

さらに好ましい態様において、Xは - O - 、 - NH - または - S - ；Yは - NH - SO<sub>2</sub> - ； $R^1$ は水素原子、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、- C(O)R<sup>14</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>、- C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、- S(O)<sub>p</sub>- R<sup>14</sup>および - S(O)<sub>q</sub>- NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。

30

## 【 0 0 6 7 】

さらに好ましい態様において、 $A r^1$ はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NO<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するキノリニルまたはイソキノリニル基； $R^1$ はハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)ヘテロアルキルおよび(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシから選ばれる基； $R^2$ はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>、- OH、- O(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、- CN、- CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキルおよび - NH<sub>2</sub>から選ばれる0～3個の置換基を有するフェニル基、さらに好ましくはハロゲン、- OCF<sub>3</sub>および - CF<sub>3</sub>から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基；および $R^3$ はハロゲン、メトキシおよびトリフルオロメトキシから選ばれる基である。さらに好ましい態様において、 $R^1$ および $R^3$ はそれぞれ独立してハロゲン、および $R^2$ はハロゲン、- OCF<sub>3</sub>および - CF<sub>3</sub>から選ばれる1～3個の置換基を有するフェニル基である。特に好ましい態様において、キノリニルまたはイソキノリニル基は2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル、3 - イソキノリニルおよび4 - イソキノリニル基から選ばれる。

40

## 【 0 0 6 8 】

50

他の態様では、本発明は薬理的に許容される賦形剤と上記化合物の少なくとも１つを含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 9 】

他の態様として、本発明は宿主の P P A R 介在病態を調節する方法を提供する。さらに詳しくは、病態はインシュリン非依存性糖尿病、肥満、リポ蛋白やトリグリセリドの異常な血漿値を伴う病態、およびリュウマチ性関節炎やアテローム性動脈硬化症などの炎症性疾患である。

【 0 0 7 0 】

#### 化合物の調製

本発明の化合物は標準的な合成手法により合成される。例示を目的として、反応工程式 1 は構造式 ( I a ) の化合物の合成方法を説明する。本分野の技術者は、同様の方法が他の構造式の種類の化合物の合成に用いることができることを理解できるであろう。

反応工程式 1 によれば、本発明化合物は市販の 2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾニトリル ( i ) を出発物質として合成できる。i をフェノール、チオフェノール、あるいは保護されていてもよいアニリンで、塩基の存在下加熱処理し、付加物 ( i i ) を得る。i i のニトロ基を、ラネーニッケル触媒の存在下 H<sub>2</sub> により還元して、アニリン誘導体 ( i i i ) を得る。i i i を適当なアリールスルホニルハライド ( A r <sup>1</sup> S O<sub>2</sub> C l ) により、塩基 ( 一般的には 3 級アミン ) の存在下スルホニル化することにより、目的化合物 ( i v ) を得る。化合物 i i i は、スルホンアミド結合の配向が逆の、式 ( v i ) で示される関連化合物に変換できる。かくして、アニリン i i i のベンゼンスルホニルクロリド v への変換はホッフマン、Organic Synthesis Collective, VII 巻, p. 508-511 に記載の方法を用いて達成できる。v と適当なアニリンとのそれに続く反応により、標的化合物 v i を得る。

【 0 0 7 1 】

【 化 3 0 】

10

20

結合緩衝液(10 mM トリス塩酸、pH 8.0、50 mM KCl、10 mM DTT、0.02 % BSA および 0.01 % NP-40)を濾過プレートの各ウェルに80 µl ずつ加える。試験化合物のDMSO溶液10 µlを加える。PPAR- GST融解プロテインおよび放射性標識BRL化合物を10 mM DTT含有結合緩衝液中であらかじめ混合しておき、プレートの各ウェルに10 µl ずつ加え、PPAR- GST融解プロテインの最終濃度を1 µg /ウェル、および<sup>3</sup>H]-BRL 49653化合物の最終濃度を10 nMとする。プレートを15分間インキュベーションする。グルタチオン-アガロースビーズ

を結合緩衝液溶液 50  $\mu$ l に加え、プレートを 1 時間激しく振とうする。プレートを BSA および DTT を含まない結合緩衝液の 200  $\mu$ l / ウェルで 4 回洗浄する。プレートの底を密閉し、シンチレーションカクテルを 200  $\mu$ l / ウェルの割合で加える。プレートの頂部をついで密閉し、放射能を測定する。

#### 【0073】

##### 化合物(組成物)の製剤および投与

本発明の化合物は種々の経口および非経口投与製剤として調製、投与できる。よって、本発明の化合物は注射、つまり、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、あるいは腹腔内注射により投与できる。また、ここに開示の化合物は吸入、例えば、鼻腔内投与もできる。さらに本発明化合物は経皮投与できる。さらに、本発明は薬理学的に許容される担体または賦形剤と式(I)の化合物または式(I)の化合物の薬理学的に許容される塩からなる医薬組成物を提供する。

10

#### 【0074】

本発明化合物から医薬組成物の調製において、薬理学的に許容される担体は固体あるいは液体のいずれでもよい。固体状製剤として、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤、および飛散性顆粒が挙げられる。固体状担体は希釈剤、風味剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、あるいはカプセル剤としても作用する 1 つあるいはそれ以上の物質である場合もある。

#### 【0075】

粉末剤において、担体は微粉碎固体で、それは微粉碎した活性成分と混合される。錠剤において、活性成分は、必要な結合能をもつ担体と適当な割合で混合し、所望の形および大きさに成形される。

20

#### 【0076】

粉末および錠剤は活性化合物を好ましくは 5 % あるいは 10 % から 70 % の割合で含有する。適当な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低溶融ロウ、ココアバター等が挙げられる。用語「製剤」は活性化合物を担体としてのカプセル用物質と製剤化してカプセルを生成し、そのカプセル中、活性成分は他の担体と、あるいは他の担体を含まず、担体に包囲されてその担体と関連することを意味するものである。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤も包含される。錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシェ剤およびロゼンジ剤は経口投与に適した固体投与形として使用できる。

30

#### 【0077】

坐剤の調製において、脂肪酸グリセリドあるいはココアバターの混合物のような低温溶融ロウを最初に溶融し、活性成分を攪拌することにより、その中に均一に分散させる。融解した均一な混合物は適当なサイズの鋳型に注ぎ、放冷し、よって、固化させる。

#### 【0078】

液体製剤は溶液、懸濁液、および乳剤を含み、例えば、水あるいは水/プロピレングリコール溶液とする。非経口注射では、液体製剤はポリエチレングリコール水溶液中の溶液状に製剤化できる。

40

経口投与に適した水性溶液は活性化合物を水に溶解し、適当な着色料、風味料、安定剤、および要すれば増粘剤を加えて調製できる。経口投与に適した水性懸濁剤は微細に分割した活性化合物を粘稠物質、例えば天然あるいは合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他の良く知られた懸濁剤などと共に水に分散して調製できる。

#### 【0079】

使用直前に経口投与用液体製剤に変換するようにしてある固体製剤も包含される。そのような液体製剤としては溶液、懸濁液、および乳剤が挙げられる。これらの製剤は活性成分のほかに、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、溶解剤等を含有していてもよい。

50

## 【 0 0 8 0 】

医薬組成物は好ましくは単位投与形である。そのような形において、製剤は適当な量の活性成分を含んだ単位投与形にさらに分割される。単位投与形は包装された製剤であり、包装は別々の量の製剤、例えばバイアル瓶やアンプルに包装された、小分けされた錠剤、カプセル剤、および粉末を含む。さらに、単位投与形はカプセル、錠剤、カシェ剤、あるいはロゼンジ剤そのものであるか、あるいは、包装された形式のこれらのいくつかであってもよい。

## 【 0 0 8 1 】

単位投与製剤中の活性化合物の量は  $0.1 \text{ mg}$  から  $1000 \text{ mg}$ 、好ましくは  $1.0 \text{ mg}$  から  $100 \text{ mg}$  の間に、投与方法および活性成分の力価によって、変更あるいは調節される。製剤は要すれば他の両立できる治療薬を含んでいてもよい。

10

## 【 0 0 8 2 】

肥満、NIDDM、あるいは炎症疾患の治療に用いる場合、本発明の薬理学的方法に用いる化合物は1日あたり約  $0.001 \text{ mg/kg}$  から約  $100 \text{ mg/kg}$  の初期投与量で投与する。1日あたりの投与量は約  $0.1 \text{ mg/kg}$  から約  $10 \text{ mg/kg}$  の間が望ましい。しかしながら、投与量は患者の必要性、治療する疾病の重篤度、および用いる化合物によって変動する。特殊な状況での適した投与量の決定は開業医の技術範囲である。一般的には、化合物の最適投与量より少ない小量投与量から治療を始める。その後、投与量は、その状況下で最適効果が得られるまで、少量ずつ増加していく。便宜上、1日あたりの総投与量は要すれば、分割され、日中に少しずつ投与される。

20

## 【 0 0 8 3 】

以下の実施例は例示のためのものであり、本発明範囲を限定するものではない。

実施例

以下に用いる試薬および溶媒は市販のもの、例えば、アルドリッチ ケミカル社(ミルウォーキー、ウィスコンシン、USA)から入手できる。 $^1\text{H}$ -NMRスペクトルはバリアン ジェミニ 400 MHz NMR分光計で記録した。有意なピークは次の順で表にする：プロトン数、多重度(s、一重線；d、2重線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；br s、広い一重線)、ヘルツで示す結合定数。電子衝突イオン化(EI)質量スペクトルはヒュレット パッカード 5989 A質量分光計で記録した。質量分析結果は電荷に対する質量割合として記録し、ついで各イオンの比存在度はカッコ内に示す。表中、単m/e値は最も一般的な原子アイソトープを含むM+H(あるいはM-Hとして記載)イオンで記録する。アイソトープパターンはすべてのケースで予想された式に対応している。エレクトロスプレーイオン化(ESI)質量スペクトル分析はヒュレット パッカード 1100 MSDエレクトロスプレー分光計で、HP 1100 HPLCを試料輸送に用いて行った。通常は、分析物は  $0.1 \text{ mg/ml}$  の濃度にメタノール中に溶解し、 $1 \mu\text{l}$ を輸送溶媒と共に、100から1500ダルトンまでスキャンする質量分光計に注入した。すべての化合物は、1%酢酸を含む1:1アセトニトリル/水を輸送溶媒として用いてポジティブESIモードで測定できた。以下の示す化合物もまた  $2 \text{ mM}$   $\text{NH}_4\text{OAc}$  のアセトニトリル/水溶液を輸送溶媒として用いてネガティブESIモードで測定できた。

30

## 【 0 0 8 4 】

略語：N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、N-メチルモルホリン(NMM)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAT)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HATU)、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(EDCI)

40

## 【 0 0 8 5 】

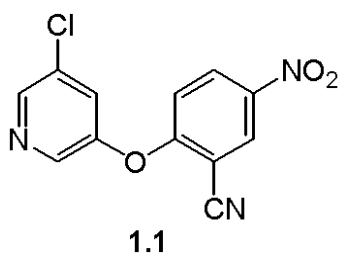
実施例 1

本実施例は5-ニトロ-2-(3-クロロ-5-ピリジルオキシ)ベンゾニトリル(1.1)

50

の合成を例示する。

【化 3 1】



2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾニトリル (18.3 g、100 ミリモル) と 5 - クロロ 3 - ピリジノール (13 g、100 ミリモル) の DMF (100 mL) 溶液に粉末状  $K_2CO_3$  (13.9 g、100 ミリモル) を加えた。60 で 12 時間加熱後、懸濁液を水 (1 L) に注いだ。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥して標記化合物 (27.6 g、100%) を得た。mp: 104 - 107。

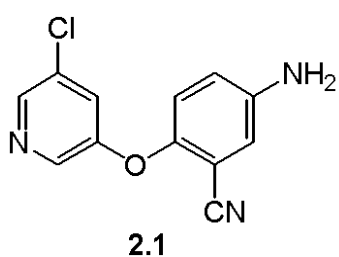
$^1H$  NMR (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.755 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H); 8.734 (br s, 1H); 8.576 (br s, 1H); 8.542 (dd,  $J=9.2, 2.7$  Hz, 1H); 7.689 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); 7.122 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H).

【 0 0 8 6 】

実施例 2

本実施例は 5 - アミノ - 2 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)ベンゾニトリル (2.1) の合成を例示する。

【化 3 2】



激しく攪拌下、実施例 1 で得た中間体 (6.23 g) のエタノールおよび THF 溶液にラネーニッケル (-300 mg、アルドリッチ) のスラリーを加えた。フラスコに常圧下  $H_2$  を充填し、還元は TLC でモニターした。出発物質はすばやく消失し、ニトロソ中間体が生じ、これは 5 時間かけて所望のアニリンにゆっくりと変換した。攪拌を中止し、ラネーニッケルを磁気攪拌棒に引きつけた。残りの溶液をセライト (登録商標) で濾過し、セライトをエタノールとメチレンクロリドで洗浄した。集めた有機部を濃縮して油状のアニリン生成物 (5.75 g) を得、これをさらに精製することなく用いた。

$^1H$  NMR (400 MHz) ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.456 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H); 8.389 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.03 (m, 3H); 4.06 (m 2H).

【 0 0 8 7 】

実施例 3

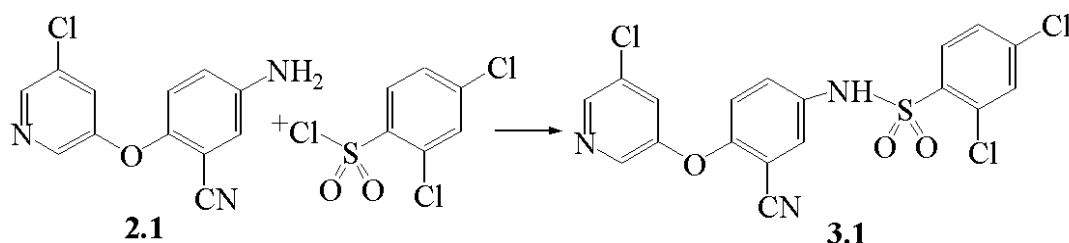
本実施例は 3.1 の合成を例示する。

【化 3 3】

20

30

40



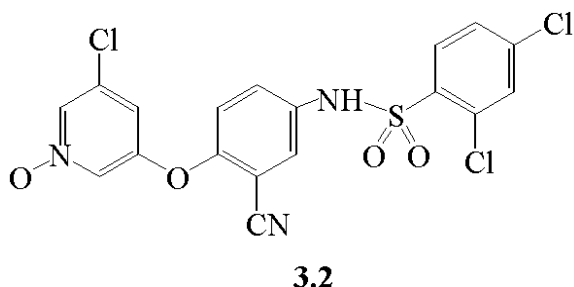
実施例 2 で得た 5 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) ベンゾニトリル ( 0 . 4 5 7 g ) のメチレンクロリド混合物に、 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド ( 0 . 4 5 6 g 、メイブリッジ ) 、 ついでピリジン ( 1 5 0  $\mu$  L ) を加えた。反応過程は T L C  
10  
でモニターし、完了後、溶媒を真空除去した。得られた残渣をメチレンクロリドと水に分配した。有機層を吹き飛ばし、濃縮した。残渣をエーテルとトリチュレーションして白色固体の標記化合物 ( 0 . 4 4 7 g ) を得た。m p : 1 5 4 - 1 5 6 。

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz ) (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.59 ( s , 1H ) ; 8.42 ( s , 1H ) 8.08 ( d ,  $J=8.5$  Hz , 1H ) ; 7.72 ( t ,  $J=1.8$  , 1H ) ; 7.605 ( d ,  $J=2.7$  Hz , 1H ) 7.53 ( dd ,  $J=8.5$  , 2 Hz , 1H ) ; 7.48 ( dd ,  $J=9.4$  Hz , 1H ) ; 7.22 ( s , 1H ) ; 7.0 ( d ,  $J=9.0$  Hz , 1H ) . m/e ( M-H ) 456 .

#### 【 0 0 8 8 】

3 - クロロペルオキシ安息香酸をメチレンクロリド中で用いて、標記化合物を酸化して対  
20  
応するピリジン N - オキシドとし、白色固体の 3 . 2 を得た。m/e 470 ( M+H )

#### 【 化 3 4 】

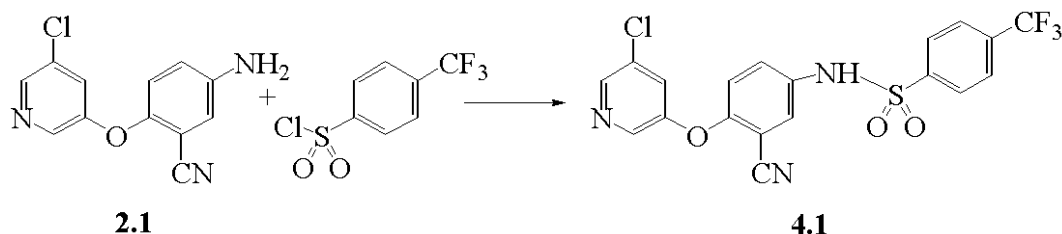


#### 【 0 0 8 9 】

##### 実施例 4

本実施例は 4 . 1 の合成を例示する。

#### 【 化 3 5 】



実施例 2 で得たアニリン化合物 ( 1 . 6 g ) と 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホニルクロリド ( 1 . 6 g 、メイブリッジ ) を出発物質として、実施例 3 と同様にして標記化合物を調製した。反応後、得られた粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( 1 0 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出 ) で精製し、ついでジエチルエーテルとトリチュレーションして白色粉末 ( 1 . 0 4 g 、 3 5 % 収率 ) を得た。m p : 1 4 3 - 1 4 4 。

#### 【 0 0 9 0 】

##### 実施例 5

本実施例は 5 . 1 の合成を例示する。

#### 【 化 3 6 】

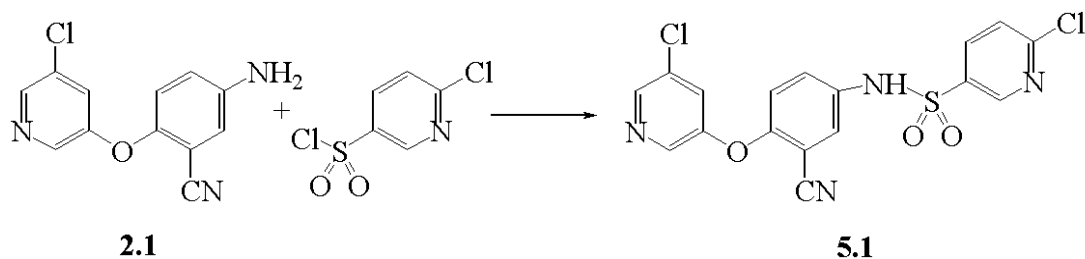
10

20

30

40

50



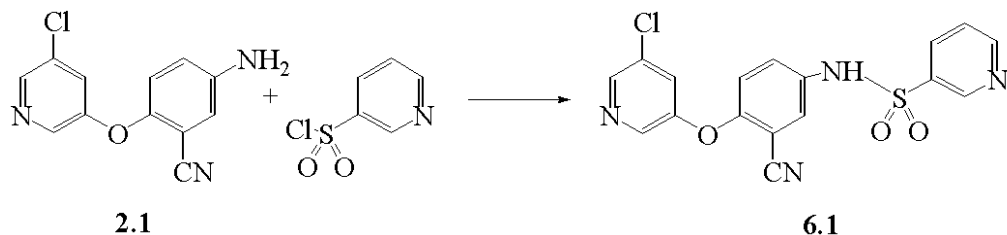
実施例 2 で得たアニリン化合物 (397 mg) と 2 - クロロピリジル - 5 - スルホニルクロリド (345 mg、ホッフマン、R. V. (Org. Syn. Coll. Vol. VII, p. 508-511) に従って合成) を出発物質として、実施例 3 と同様にして標記化合物を得た。反応後得られた粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製した。得られた固体をジクロロメタンで再結晶して標記化合物 (270 mg、40%) を白色固体として得た。m / e : 419 (M - H)

【0091】

#### 実施例 6

本実施例は 6.1 の合成を例示する。

【化 37】

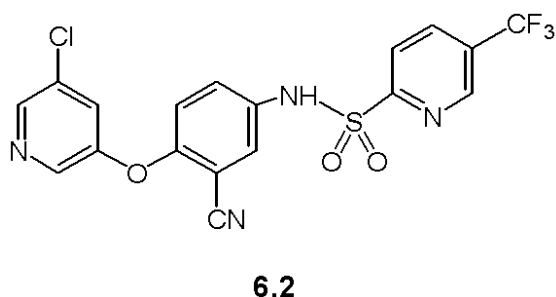


実施例 2 で得たアニリン化合物 (400 mg) と 3 - ピリジルスルホニルクロリド (J. Med. Chem. 40: 1149 (1997) に開示の方法と同様の方法を用いて調製) (349 mg) を出発物質として、実施例 3 と同様にして標記化合物を得た。反応後得られた粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (1% エタノール / ジクロロメタンで溶出) で精製した。得られた固体をジクロロメタン / ジエチルエーテルで再結晶し、集め、白色固体 (121 mg、19%) を得た。mp : 161 - 2。

【0092】

同様にして、6.2 をアニリン 2.1 および 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジンスルホニルクロリドから調製した。mp : 174 - 176。

【化 38】



【0093】

#### 実施例 7

本実施例は 7.1 の合成を例示する。

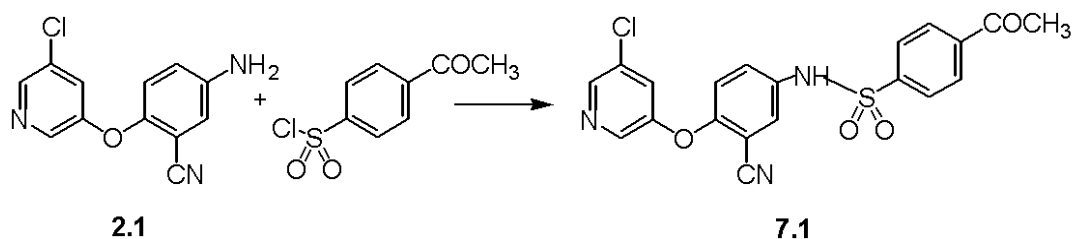
【化 39】

10

20

30

40



丸底フラスコに実施例 2 に従って調製したアニリン化合物 (229 mg、0.94 ミリモル)、4 - アセチルベンゼンスルホニルクロリド (205 mg、0.94 ミリモル、ホッフマン、R. V. (Org. Syn. Coll. Vol. VII、p. 508-511) の従って合成)、ピリジン (75 mg、0.94 ミリモル、アルドリッチ)、および触媒量の DMAP (アルドリッチケミカル社) を入れた。ジクロロメタン (5 ml) を加え、反応液を室温で 8 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン (25 ml) で希釈し、10 mL の 1 N 塩酸と食塩水で順次洗浄した。有機部を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、シリカゲルプラグに通してベースライン不純物を除いた。得られた固体をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物 (362 mg、90%) を白色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.81 (1H, s); 8.52 (1H, d,  $J=1.8$  Hz); 8.43 (1H, d,  $J=2.3$  Hz); 8.11 (2H, dd,  $J=6.8$  Hz, 2.0 Hz); 7.90 (2H, dd,  $J=6.8$  Hz, 2.0 Hz); 7.85 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.2 Hz); 7.53 (1H, d,  $J=2.7$  Hz); 7.35 (1H, dd,  $J=9.1$  Hz, 2.8 Hz); 7.35 (1H, d,  $J=9.1$  Hz); 2.61 (3H, s).

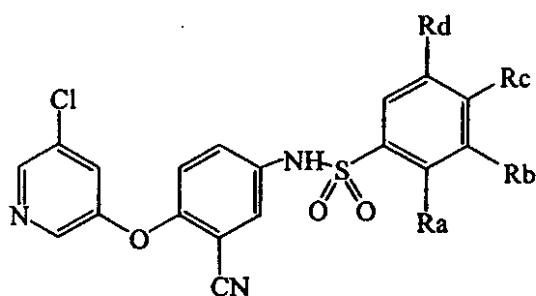
MS ESI  $m/e$ : 425.8 (M - H).

【0094】

表 1 の化合物は実施例 1 ~ 7 に記載の方法を用いて調製した。

表 1

【表 1】



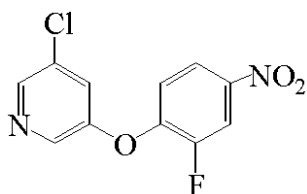
	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)
7.2	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	181-182
7.3	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	118-120
7.4	H	H	CN	H	160-163
7.5	H	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	174-175

【0095】

#### 実施例 8

本実施例は 3 - フルオロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)ニトロベンゼン (8.1) の合成を例示する。

【化 40】

**8.1**

3,4-ジフルオロニトロベンゼン(5.0 g、32ミリモル)と5-クロロ-3-ピリジノールを実施例1と同様の方法を用いて反応させ、標記化合物(8.2 g)を得た。

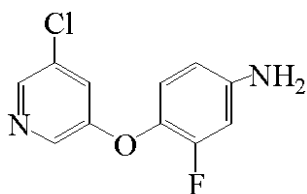
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.562 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H); 8.537 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 8.384 (dd,  $J=10.8, 2.8$  Hz, 1H); 8.117 (ddd,  $J=9.1, 2.7, 1.5$  Hz, 1H); 7.967 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); 7.418 (dd,  $J=9.2, 8.4$  Hz, 1H).

【0096】

#### 実施例9

本実施例は3-フルオロ-4-(3-クロロ-5-ピリジルオキシ)アニリン(9.1)の合成を例示する。

【化41】

**9.1**

実施例2の方法を用いて、3-フルオロ-4-(3-クロロ-5-ピリジルオキシ)ニトロベンゼン(8.1、8.0 g)を標記化合物に変換し、これを直接次の反応に用いた。

MS (M + H) 239.1

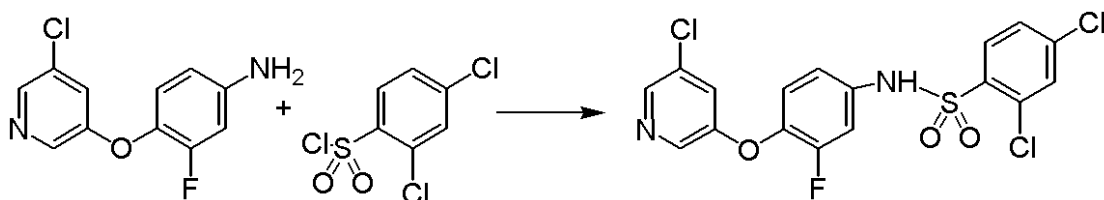
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.242 (br s, 2H); 7.142 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H); 6.937 (t,  $J=8.7$  Hz, 1H); 6.512 (dd,  $J=12, 2.6$  Hz, 1H); 6.444 (ddd,  $J=8.4, 2.7, 1.4$  Hz, 1H); 3.62 (br s, 2H).

【0097】

#### 実施例10

本実施例は10.1の合成を例示する。

【化42】

**9.1****10.1**

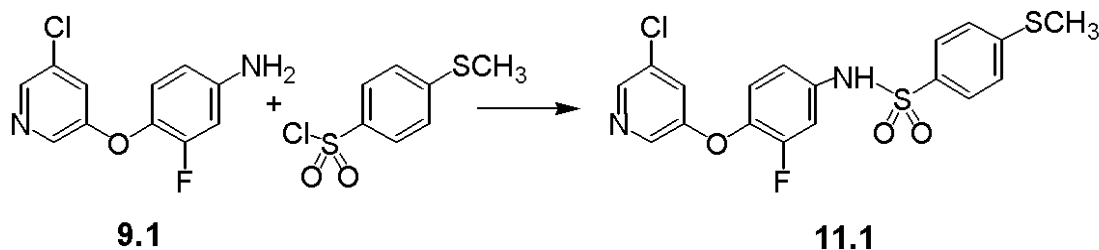
3-フルオロ-4-(3-クロロ-5-ピリジルオキシ)アニリン(239 mg、実施例9参照)および2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(416 mg、メイブリッジ)を実施例3と同様にして反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出)で精製した。生成物含有画分を濃縮し、得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンで再結晶して標記化合物(350 mg、45%)を白色固体として得た。mp: 149 - 151。

【0098】

実施例 1 1

本実施例は 1 1 . 1 の合成を例示する。

## 【化 4 3】



10

3 - フルオロ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 3 1 0 m g 、 実施例 9 参照 ) と 4 - メチルチオベンゼンスルホニルクロリド ( 2 9 8 m g 、 パートンら , J. Chem. Soc. , 604-5 ( 1948 ) の記載と同様にして合成 ) を実施例 3 と同様にして反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン / ジクロロメタン ( 1 : 5 : 4 ) で溶出 ) で精製した。生成物画分を濃縮し、固体をヘキサン / ジエチルエーテルで再結晶して標記化合物 ( 3 1 5 m g 、 5 7 % ) を白色固体として得た。m p : 1 3 0 - 1 3 1 。

## 【 0 0 9 9 】

標記化合物を m C P B A で酸化して、対応するスルホンオキシド ( 1 1 . 2 、 m p : 1 4 0 - 1 4 4 ) を得た。対応するスルホン ( 1 1 . 3 ) を 4 - ( メチルスルホニル ) ベンゼンスルホニルクロリド ( m p : 1 6 5 - 1 6 8 ) を用いて調製した。

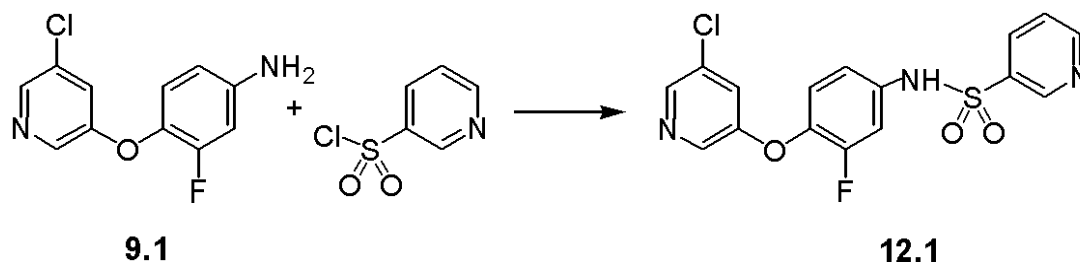
20

## 【 0 1 0 0 】

実施例 1 2

本実施例は 1 2 . 1 の合成を例示する。

## 【化 4 4】



30

3 - ピリジルスルホニルクロリド ( 3 3 5 m g 、 実施例 6 参照 ) および 3 - フルオロ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 3 1 0 m g 、 実施例 9 参照 ) 、 ついで触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを出発物質として用い、標記化合物を実施例 3 と同様にして調製した。反応が T L C でモニターして完了後、混合物を濾過してアミン塩を除いた。濾液を濃縮し、残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( 5 % メタノール / ジクロロメタンで溶出 ) で精製した。生成物含有画分を集め、濃縮し、残渣をジエチルエーテルとトリチュレーションして標記化合物 ( 2 2 1 m g 、 3 2 % ) を白色固体で得た。m p : 1 2 9 。

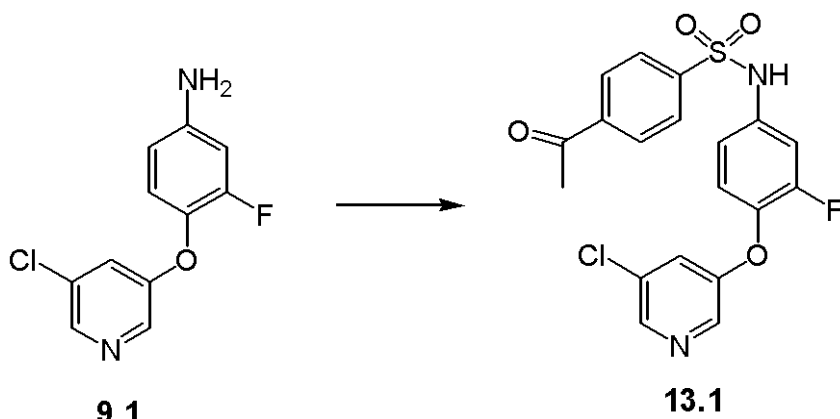
40

## 【 0 1 0 1 】

実施例 1 3

本実施例は 5 - ( 4 - アセチルベンゼンスルホンアミド - 2 - フルオロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 1 3 . 1 ) の合成を例示する。

## 【化 4 5】



10

アニリン 9.1 (238 mg、1.0 ミリモル)、4 - アセチルベンゼンスルホニルクロリド (218 mg、1.0 ミリモル)、およびピリジン (79 mg、1.0 ミリモル)、触媒量の DMAP、およびメチレンクロリド (5 ml) を出発物質として、標記化合物を実施例 10 ~ 12 で概略した方法で合成した。標記化合物 (269 mg、64%) は白色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.75 (1H, d,  $J=4.7$  Hz); 8.38 (1H, dd,  $J_1=4.8$  Hz  $J_2=2.1$  Hz); 8.26 (1H, dd,  $J_1=5.0$  Hz  $J_2=2.4$  Hz) 8.09 (2H, m); 7.91 (2H, m); 7.52 (1H, dd,  $J_1=4.7$  Hz  $J_2=2.6$  Hz); 7.21 (1H, dt,  $J_1=5$  Hz  $J_2=1.0$  Hz); 7.12 (1H, dd,  $J_1=12.2$  Hz  $J_2=1.0$  Hz); 6.92 (1H, d,  $J=8.8$  Hz); 2.59 (3H, t,  $J=2.1$  Hz). MS ESI  $m/e$ : 418.7 (M - H).

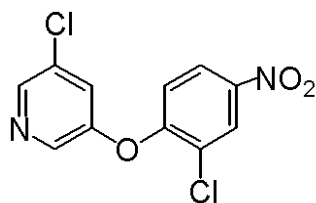
20

## 【 0 1 0 2 】

## 実施例 1 4

本実施例は 3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)ニトロベンゼン (14.1) の合成を例示する。

## 【 化 4 6 】



30

**14.1**

3 - クロロ - 4 - フルオロニトロベンゼン (5.0 g、28 ミリモル) と 5 - クロロ - 3 - ピリジノールを、実施例 1 に記載の方法で反応させ、標記化合物 (7.9 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.571 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 8.509 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 8.499 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H); 8.208 (dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz, 1H); 7.949 (t,  $J=2.3$  Hz, 1H); 7.335 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H).

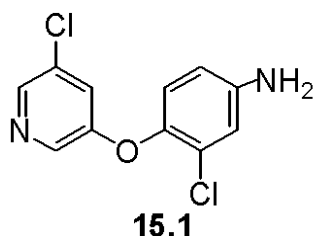
40

## 【 0 1 0 3 】

## 実施例 1 5

本実施例は 3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)アニリン (15.1) の合成を例示する。

## 【 化 4 7 】



実施例 2 の方法を用いて、3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)ニトロベンゼン (7.6 g) を標記化合物 (7.2 g) に変換し、これを直接次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.244 (br s, 1H); 8.211 (br s, 1H); 7.096

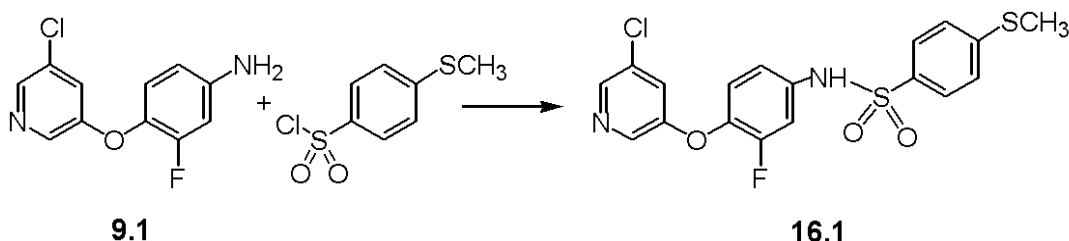
(br s, 1H); 6.929 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H); 6.785 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 6.592 (dd,  $J=8.6, 2.6$  Hz, 1H); 3.577 (br s, 2H). MS ( $M + H$ ) 255.1.

【0104】

#### 実施例 16

本実施例は 16.1 の合成を例示する。

【化 48】



3 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)アニリン (410 mg、15.1) および 2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (390 mg、メイブリッジ) を実施例 3 の記載と同様にして反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製した。生成物含有画分を濃縮し、残渣をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物 (538 mg、73 %) を白色固体として得た。mp : 128 - 130 。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H); 8.24 (d,  $J=2.4$  Hz,

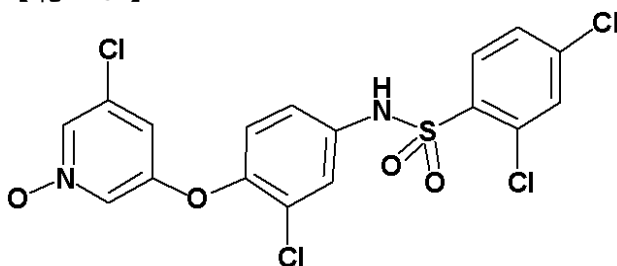
1H); 8.06 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H); 7.90 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 7.65 (dd,  $J=2, 8.5$  Hz, 1H); 7.48 (t,  $J=2.2$ , 1H); 7.28 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H); 7.21 (d,  $J=8.84$  Hz, 1H); 7.10 (dd,  $J=2.5, 7.1$ , 1H).

MS  $m/e$  465 ( $M+1$ ).

【0105】

化合物 16.1 を 3 - クロロペルオキシ安息香酸で酸化し、ジエチルエーテルとトリチュレーションすることにより、対応するするピリジン N - オキシド 16.2 を白色固体として得た。mp : 205 - 207 。

【化 49】



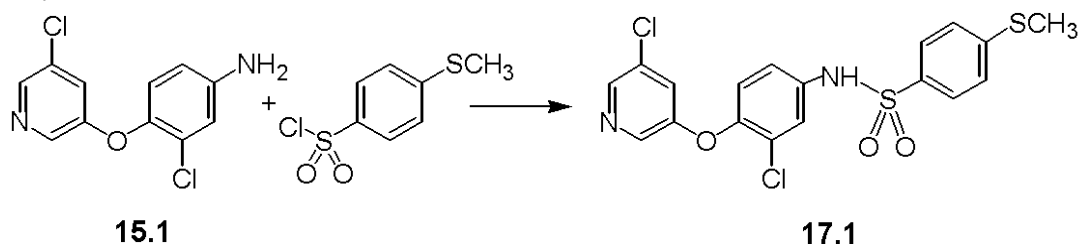
16.2

【 0 1 0 6 】

## 実施例 1 7

本実施例は 1 7 . 1 の合成を例示する。

【 化 5 0 】



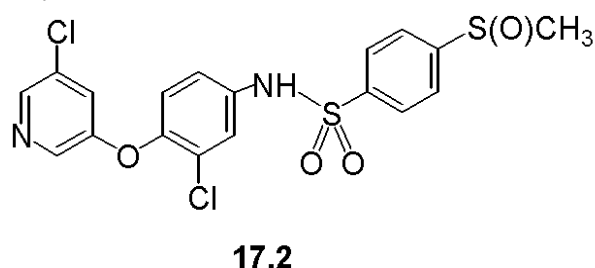
10

3 - クロロ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 3 0 9 m g 、 1 5 . 1 ) と 4 - メチルチオベンゼンスルホニルクロリド ( 2 2 3 m g 、 バートンら、J. Chem. Soc.、604-5 (1948) の記載に従って調製 ) を、実施例 3 と同様に反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサン / ジクロロメタン ( 1 : 5 : 4 ) で溶出 ) で精製した。生成物を含有する画分を濃縮し、残渣をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物 ( 2 0 0 m g 、 3 7 % ) を白色固体として得た。mp : 9 6 - 9 8 。

【 0 1 0 7 】

1 7 . 1 のスルホキシド 1 7 . 2 への酸化

【 化 5 1 】



20

メタノールおよびアセトン中ペルオキシモノスルフェートカリウムを用いたスルホキシドへの酸化を用い、化合物 1 7 . 1 を酸化して対応するスルホキシドを得た。反応は T L C でモニターした。反応完了後、混合物を濾過し、濾液を水洗し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー ( 5 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出 ) で精製した。溶媒を生成物含有画分から除き、残渣をヘキサンとトリチュレーションした。白色固体生成物を濾取して 1 7 . 2 ( 1 2 1 m g 、 6 3 % ) を得た。mp : 1 2 7 - 1 2 8 。

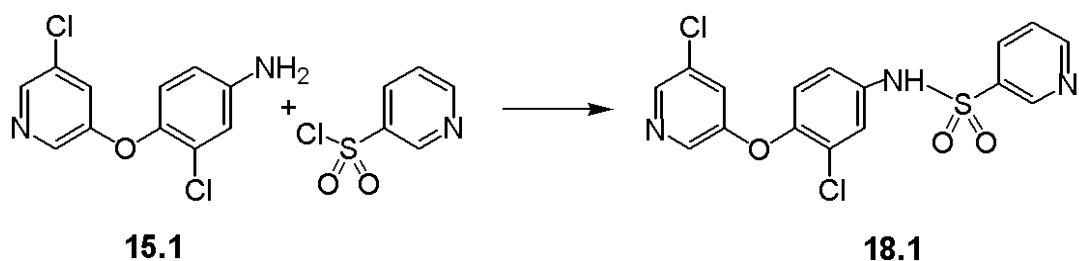
30

【 0 1 0 8 】

## 実施例 1 8

本実施例は 1 8 . 1 の合成を例示する。

【 化 5 2 】



40

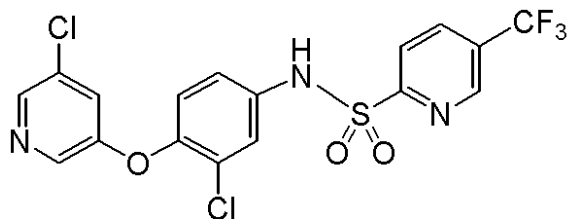
3 - ピリジルスルホニルクロリド ( 3 3 5 m g 、 実施例 6 参照 ) および 3 - クロロ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 4 1 1 m g 、 1 5 . 1 ) およびさらに触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを出発物質として、標記化合物を実施例 3 と同様に得た。反応が T L C でモニターして完了後、混合物を濾過してアミン塩を除いた。濾液を濃縮し、残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( 5 % メタノール / ジクロロメタンで

50

溶出)で精製した。生成物含有画分を集め、濃縮し、残渣をジクロロメタンとトリチュレーションして標記化合物(149mg、22%)を白色固体として得た。mp: 164 - 165。

同様に、18.2 (mp: 174 - 175) をアニリン 15.1 と5-トリフルオロメチル-2-ピリジンスルホニルクロリドから調製した。

【化53】



10

18.2

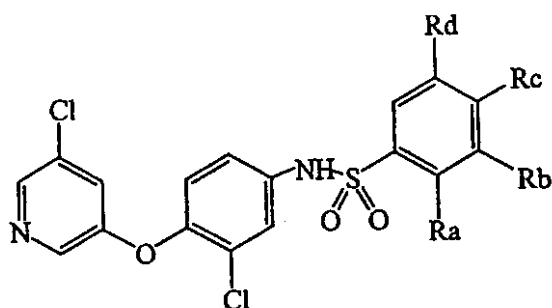
【0109】

表2の化合物を市販の中間体および/または上記実施例に記載の中間体と方法を用いて調製した。

表2

【表2】

20



	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)またはm/e
18.3	H	H	CF <sub>3</sub>	H	172-174°C
18.4	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	111-113°C
18.5	H	H	COCH <sub>3</sub>	H	434.7
18.6	H	Cl	Cl	H	460.9

30

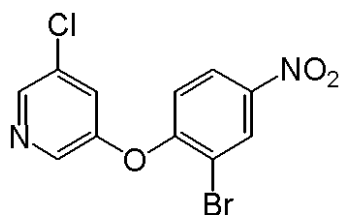
【0110】

実施例19

本実施例は3-ブロモ-4-(3-クロロ-5-ピリジルオキシ)ニトロベンゼン(19.1)の合成を例示する。

【化54】

40



19.1

3-ブロモ-4-フルオロニトロベンゼン(レイデルから入手)および5-クロロ-3-ピリジノールを、実施例1に記載の工程を用いて反応させ、標記化合物を得た。

50

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 2.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.3 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H). MS (EI):  $m/z$  333 (25, M+H), 332 (15, M+H), 331 (100, M+H), 330 (10, M+H), 329 (76, M+H).

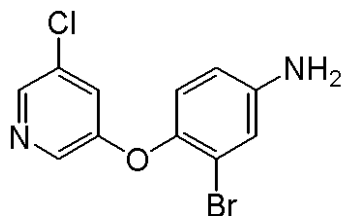
【 0 1 1 1 】

#### 実施例 2 0

本実施例は 3 - ブロモ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 2 0 . 1 ) の合成を例示する。

10

【 化 5 5 】



#### 20.1

実施例 2 の方法を用い、3 - ブロモ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) ニトロベンゼン ( 1 9 . 1 ) を標記化合物に変換し、これを直接次の反応に用いた。

20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 2.4, 2$  Hz, 1H), 7.2 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.9 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 8.7, 2.6$  Hz, 1H). MS (EI):  $m/e$  304 (5, M+H), 303 (35, M+H), 302 (20, M+H), 301 (100, M+H), 300 (15, M+H), 299 (90, M+H).

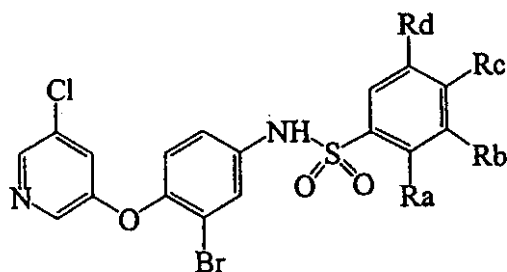
【 0 1 1 2 】

表 3 の化合物を 2 0 . 1 と市販の中間体および / または上記実施例に記載の中間体および方法を用いて調製した。

30

表 3

【 表 3 】



40

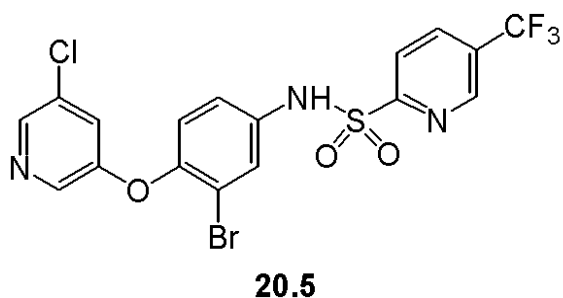
	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)
20.2	Cl	H	Cl	H	114-115
20.3	H	H	SCH <sub>3</sub>	H	160-162
20.4	H	H	S(O)CH <sub>3</sub>	H	169-171

【 0 1 1 3 】

同様に、アニリン 2 0 . 1 と 5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジンスフホニルクロリドから 2 0 . 5 を調製した。mp : 2 0 2 - 2 0 4 。

50

## 【化 5 6】



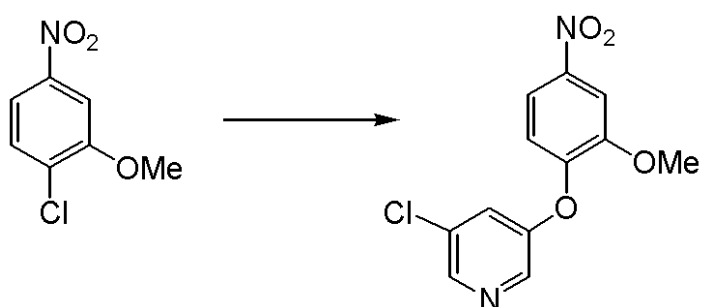
## 【 0 1 1 4 】

10

## 実施例 2 1

本実施例は 5 - ( 4 - ニトロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 2 1 . 1 ) の合成を例示する。

## 【化 5 7】



20

丸底フラスコに、2 - クロロ - 5 - ニトロアニソール ( 1 . 0 3 g 、 5 . 4 9 ミリモル、アボカドケミカル社)、5 - クロロ - 3 - ピリジノール ( 7 5 0 m g 、 5 . 7 6 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、炭酸セシウム ( 1 . 9 7 g 、 6 . 0 4 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、および無水 D M F ( 1 6 m L ) を加えた。混合物を 1 0 0 で 1 8 時間加熱した。ついで温度をさらに 2 時間 1 3 0 まで上昇させ、その後、反応溶液を室温まで放冷した。反応混合物を蒸留水 ( 8 0 0 m L ) に注ぎ、酢酸エチル ( 3 0 0 m L ) で 3 回抽出した。集めた抽出物を M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過した。溶媒を濾液から真空除去し、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 5 % ヘキサン / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で溶出 ) で精製して標記化合物 ( 1 . 4 2 g 、 9 3 % ) を黄色固体として得た。MS ESI m/e: 281.1 ( M + H )

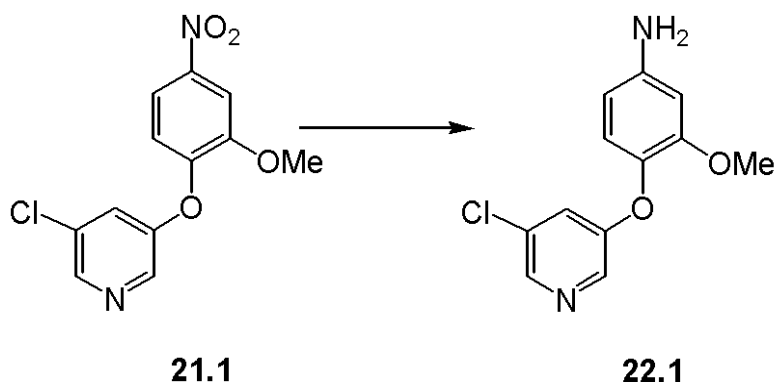
30

## 【 0 1 1 5 】

## 実施例 2 2

本実施例は 5 - ( 4 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 2 2 . 1 ) の合成を例示する。

## 【化 5 8】



40

50

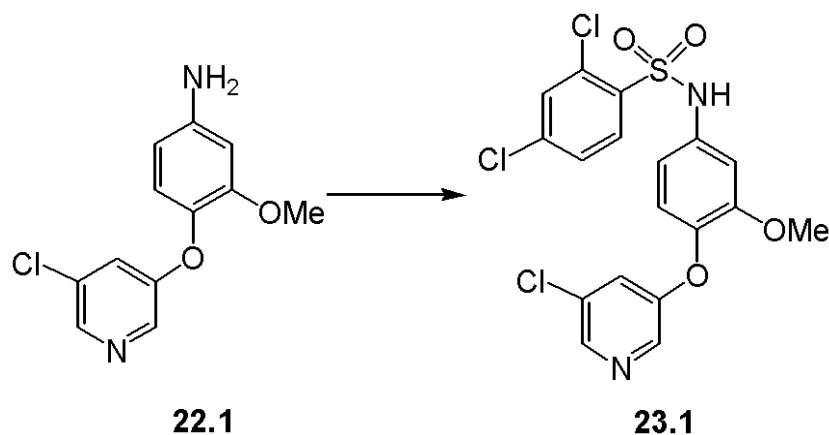
実施例 2 の方法を用いて、実施例 2 1 で得たニトロ化合物 (1.54 g、6.56 ミリモル) をオフホワイト固体の標記化合物 (1.38 g、99%) に変換した。空气中に数日放置後、非常に暗茶色になった生成物をさらに精製することなく用いた。MS ESI  $m/e$ : 251.1 ( $M-H$ )

# 【 0 1 1 6 】

## 実施例 2 3

本実施例は 5 - (4 - (2, 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド) - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (23.1) の合成を例示する。

# 【 化 5 9 】



丸底フラスコにアニリン 22.1 (96 mg、0.39 ミリモル)、2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (104 mg、0.42 ミリモル、メイブリッジケミカル社)、ピリジン (28 mg、0.39 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、および触媒量の DMA P (アルドリッチケミカル社) を加えた。ジクロロメタン (3 ml) を加え、反応混合物を 8 時間室温で攪拌した。得られた混合物をついでジクロロメタン (15 ml) で希釈し、1 N HCl (10 ml) と食塩水で順次洗浄した。集めた有機部を  $MgSO_4$  で乾燥し、ついでシリカゲルプラグに通してベースライン不純物を除いた。溶媒を濾液から除き、得られた固体をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物 (69 mg、40%) を白色粉末で得た。

$^1H$ NMR (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.81 (1H, s); 8.29 (1H, d,  $J=2.1$  Hz);

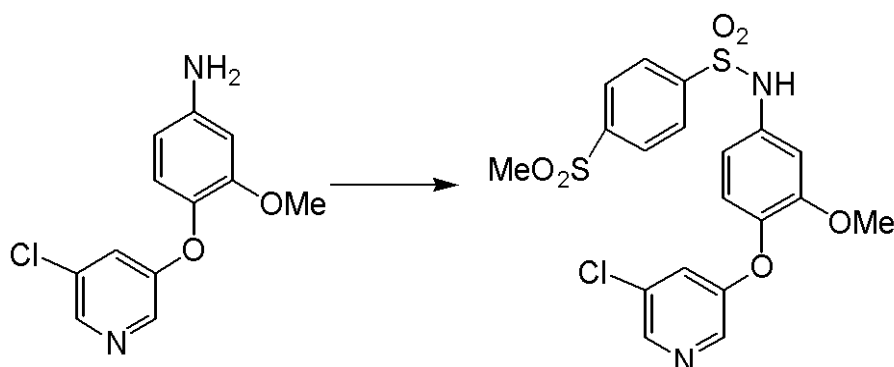
8.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 8.07 (1H, d,  $J=8.5$  Hz); 7.88 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 7.63 (1H, dd,  $J=8.7$  Hz, 2.1 Hz); 7.20 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.1 Hz); 7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz); 6.91 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 6.68 (1H, dd,  $J=8.7$  Hz, 2.5 Hz); 3.65 (3H, s). MS ESI  $m/e$ : 459.0 ( $M+H$ ).

# 【 0 1 1 7 】

## 実施例 2 4

本実施例は 5 - (4 - メチルスルホニルベンゼンスルホンアミド - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (24.1) の合成を例示する。

# 【 化 6 0 】

**22.1****24.1**

標記化合物を実施例 2 2 の一般的工程を用い、アニリン (150 mg、0.61 ミリモル)、4-メチルスルホンベンゼンスルホニルクロリド (155 mg、0.61 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、ピリジン (48 mg、0.61 ミリモル)、触媒量の DMA P、およびメチレンクロリド (5 mL) から合成した。反応後、白色固体の標記化合物 (67 mg、24%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.63 (1H, s); 8.30 (1H, d,  $J=2.0$  Hz);

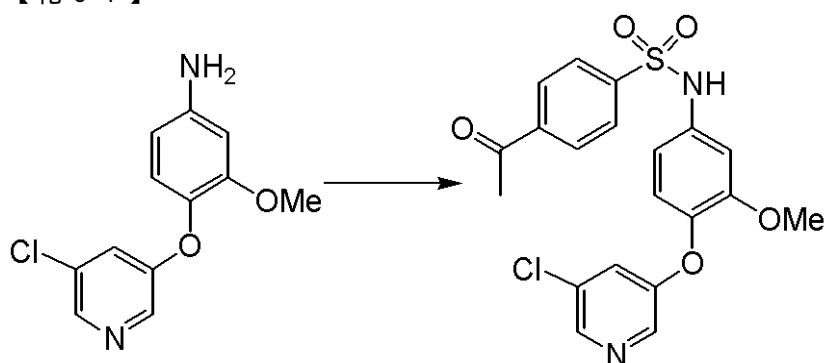
8.14 (2H, m); 8.04 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 1.9 Hz); 7.27 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 2.2 Hz); 7.08 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 6.93 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 6.70 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.4 Hz); 3.67 (3H s); 3.28 (3H, s). MS ESI  $m/e$ : 467.0 (M - H).

【 0 1 1 8 】

実施例 2 5

本実施例は 5 - (4 - アセチルベンゼンスルホンアミド - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (25.1) の合成を例示する。

【 化 6 1 】

**22.1****25.1**

標記化合物を実施例 7 記載の工程を用い、アニリン 22.1 (82 mg、0.33 ミリモル)、4-アセチルベンゼンスルホニルクロリド (72 mg、0.33 ミリモル)、ピリジン (26 mg、0.33 ミリモル)、触媒量の DMA P、およびメチレンクロリド (2 mL) から合成した。白色固体の標記化合物 (92 mg、65%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.52 (1H, s); 8.29 (1H, d,  $J=1.9$  Hz);

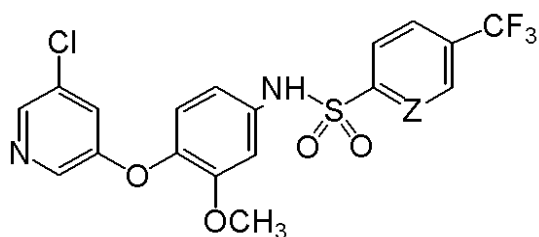
8.10 (3H, m); 7.92 (2H, dd,  $J=8.0$  Hz, 2.3 Hz); 7.23 (1H, dd,  $J=4.5$  Hz, 2.4 Hz); 7.06 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 6.93 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.4 Hz); 6.70 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.4 Hz); 3.65 (3H, s); 2.60 (3H, s). MS ESI  $m/e$ : 431.1 (M - H).

【 0 1 1 9 】

同様にして、25.2 と 25.3 をアニリン 22.1 と適当なスルホニルクロリドから合成

した。

【化 6 2】



**25.2** Z=N

10

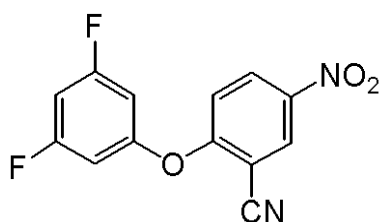
**25.3** Z=CH

【 0 1 2 0】

実施例 2 6

本実施例は 5 - ニトロ - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ)ベンゾニトリル( 2 6 . 1 )の合成を例示する。

【化 6 3】



20

**26.1**

2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾニトリル( 4 . 6 g、 2 5 ミリモル)と 3 , 5 - ジフルオロフェノールを、実施例 1 の工程を用いて反応させ、標記化合物( 6 . 6 g )を得た。

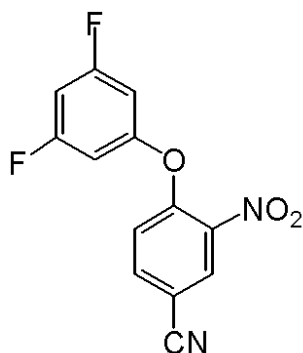
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.598 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H); 8.396 (ddd,  $J=9.3, 2.8, 1.2$  Hz, 1H); 7.259 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H); 7.044 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H); 6.821 (m, 1H); 6.722 (m, 2H).

30

【 0 1 2 1】

同様に、 4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾニトリル( 4 . 6 g、 2 5 ミリモル)と 3 , 5 - ジフルオロフェノールを反応させて 3 - ニトロ - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ)ベンゾニトリル( 2 6 . 2 )( 6 . 9 g )を得た。mp : 1 3 2 - 1 3 6 。

【化 6 4】



40

**26.2**

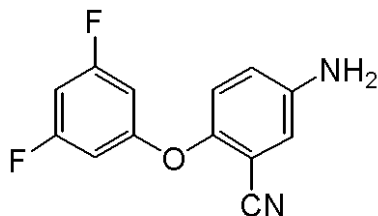
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 8.165 (dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz, 1H); 7.422 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 7.227 (m, 1H); 7.103 (m, 2H).

【 0 1 2 2 】

#### 実施例 27

本実施例は 5 - アミノ - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ)ベンゾニトリル( 2 7 . 1 )の合成を例示する。

【 化 6 5 】



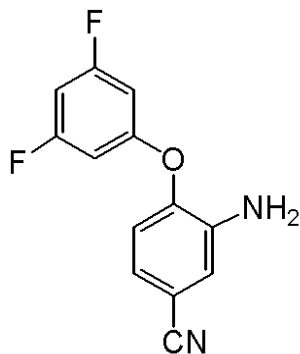
#### 27.1

実施例 2 の方法を用い、5 - ニトロ - 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ)ベンゾニトリル( 2 6 . 1 、 6 . 6 g )を標記化合物( 5 . 4 7 g 、 m p : 8 0 - 8 4 )に変換し、これを直接次の反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{TFA}/\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.2 (br s, 2H); 7.083 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H); 7.077 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H); 7.033 (dd,  $J=9.2, 2.4$  Hz, 1H); 6.998 (tt,  $J=9.2, 2.4$  Hz, 1H); 6.727 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 2H).

同様に、3 - アミノ - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ)ベンゾニトリル( 2 7 . 2 )を 2 6 . 2 から合成した。

【 化 6 6 】



#### 27.2

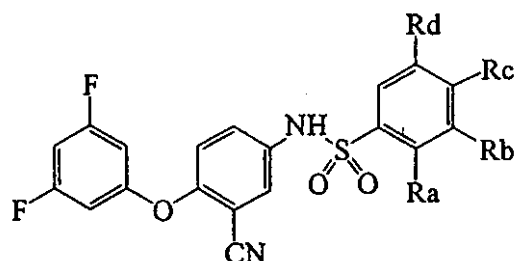
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 7.03-6.96 (m, 3H); 6.70 (dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz, 2H); 5.60 (s, 2H).

【 0 1 2 3 】

表 4 の化合物を 2 7 . 1 と市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例に記載の中間体と方法を用いて合成した。

表 4

【 表 4 】



	Ra	Rb	Rc	Rd	mp(°C)または m/e
27.3	Cl	H	Cl	H	452.7
27.4	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	414.8
27.5	H	H	I	H	510.6
27.6	H	H	C(O)CH <sub>3</sub>	H	482.7
27.7	H	H	CF <sub>3</sub>	H	141-144 °C

10

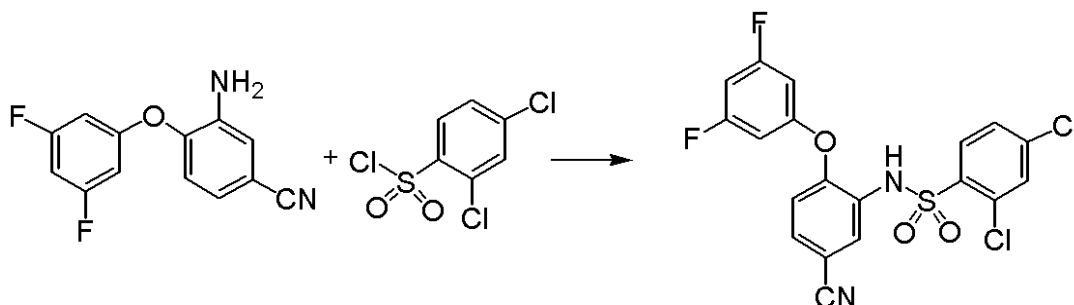
【 0 1 2 4 】

## 実施例 28

20

本実施例は 28.1 の合成を例示する。

【 化 6 7 】



30

## 28.1

3 - アミノ - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ベンゾニトリル ( 2 0 1 m g 、 2 7 . 2 ) と 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド ( 3 0 2 m g 、 メイブリッジ ) を実施例 3 と同様にして反応させ、ついで 4 0 °C まで加温した。反応後得られた粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー ( ジクロロメタンで溶出 ) で精製した。生成物含有画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテルとトリチュレーションして白色固体の標記化合物 ( 1 5 0 m g 、 3 7 % ) を得た。mp : 1 9 7 - 2 0 0 °C 。

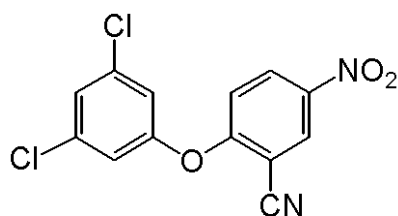
【 0 1 2 5 】

## 実施例 29

40

本実施例は 5 - ニトロ - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロフェノキシ ) ベンゾニトリル ( 2 9 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 6 8 】

**29.1**

2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾニトリル (0.9 g、5 ミリモル) と 3,5 - ジクロロフェノールを実施例 1 の工程を用いて反応させて標記化合物 (1.5 g) を得た。mp : 188 - 190 。

10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.597 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 8.397 (ddd,  $J=9.2, 2.8, 0.8$  Hz, 1H); 7.360 (dd,  $J=3.2, 2.0$  Hz, 1H); 7.089 (dd,  $J=1.6, 0.8$  Hz, 2H) 7.008 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H).

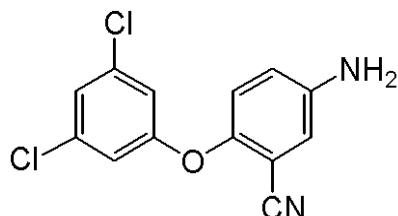
【 0 1 2 6 】

実施例 3 0

本実施例は 5 - アミノ - 2 - (3,5 - ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル (3 0 . 1) の合成を例示する。

20

【 化 6 9 】

**30.1**

5 - ニトロ - 2 - (3,5 - ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル (2 9 . 1、1.5 g) の酢酸エチル (45 mL) に塩化第一スズ 2 水和物 (5.47 g) を加えた。混合物を 85 で 30 分間加熱し、その間、濃厚な白色沈澱物が生じた。反応容器を冷却し、混合物を 0.5 N NaOH (100 mL) で処理した。得られた混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、真空濃縮して標記化合物を得、これをさらに精製することなく用いた。MS:  $m/e$  279 ( $\text{M}+\text{H}$ ) .

30

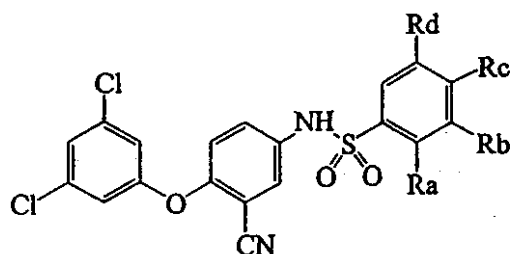
【 0 1 2 7 】

3 0 . 1 と、市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例に記載の中間体と方法を用いて表 5 の化合物を合成した。

表 5

40

【 表 5 】



	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)
30.2	Cl	H	Cl	H	143-144
30.3	H	H	CF <sub>3</sub>	H	148-149

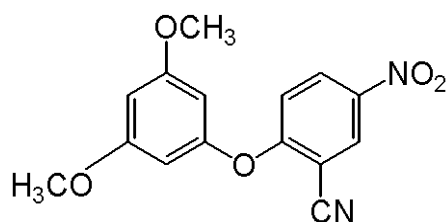
10

## 【 0 1 2 8 】

## 実施例 3 1

本実施例は 5 - ニトロ - 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェノキシ)ベンゾニトリル( 3 1 . 1 )の合成を例示する。

## 【 化 7 0 】



20

## 31.1

2 - クロロ - 5 - ニトロベンゾニトリル( 5 . 3 g )と 3 , 5 - ジメトキシフェノール( 4 . 5 g 、アルドリッチ)を、実施例 1 の工程を用いて反応させ、茶色固体の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) (DMSO) δ 8.84 (d, *J*=2.8, 1H); 8.44 (dd, *J*=9.3, 2.8

30

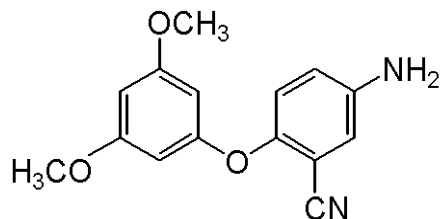
Hz, 1H); 7.07 (d, *J*=9.3 Hz, 1H); 6.51 (s, 3H); 3.76 (s, 6H).

## 【 0 1 2 9 】

## 実施例 3 2

本実施例は 5 - アミノ - 2 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェノキシ)ベンゾニトリル( 3 2 . 1 )の合成を例示する。

## 【 化 7 1 】



40

## 32.1

5 - ニトロ - 2 - ( 3 , 5 - ジクロロフェノキシ)ベンゾニトリル( 3 1 . 1 、 8 . 7 6 g )の酢酸エチル溶液に塩化スズ( 3 3 g )を加えた。混合物を 1 時間還流下加熱した。得られた混合物を冷却し、0 . 5 N 水酸化ナトリウム溶液を加えて、スズ塩の沈澱を促し、これを濾去した。濾液を濃縮して、橙色固体の標記化合物( 7 . 5 g )を得、これを更に精製する

50

ことなく次の反応に用いた。

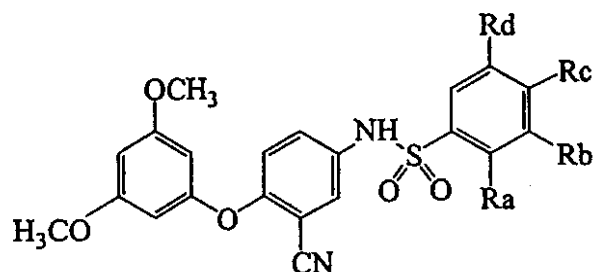
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.95-6.87 (m, 3H); 6.25 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); 6.04 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H); 5.49 (s, 2H); 3.70 (s, 6H).

【 0 1 3 0 】

3.2.1 と市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例記載の中間体と方法を用いて、表 6 の化合物を合成した。

表 6

【 表 6 】



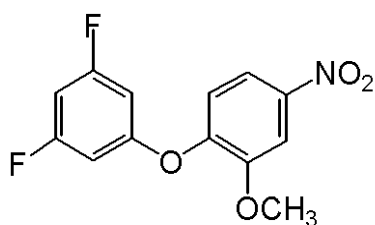
	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)または m/e
32.2	Cl	H	Cl	H	477
32.3	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	101-105°C
32.4	H	H	I	H	439
32.5	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	162-164°C

【 0 1 3 1 】

### 実施例 3.3

本実施例は 3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェノキシ ) ニトロベンゼン ( 3.3.1 ) の合成を例示する。

【 化 7.2 】



### 33.1

4 - クロロ - 3 - メトキシニトロベンゼン ( 2.64 g ) と 3 , 5 - ジフルオロフェノール ( アルドリッチ ) を、実施例 1 に記載の方法で反応させ、125 に加熱して、濃厚な茶色油状物の標記化合物を得、これはヘキサン / メタノールとトリチュレーションすると固化して、3.3.1 ( 1.33 g ) を赤色固体で得た。

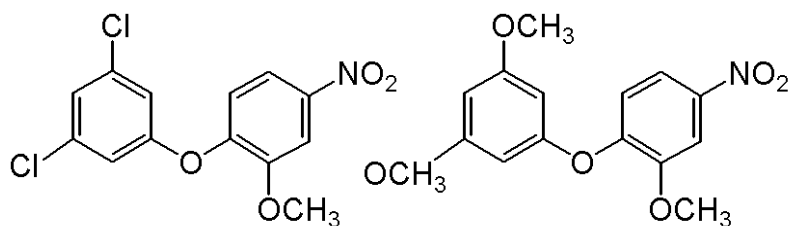
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.963 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 7.903 (dd,  $J=8.8, 2.7$  Hz, 1H); 7.316 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 7.035 (m, 1H); 6.796 (m, 2H); 3.909 (s, 3H).

【 0 1 3 2 】

同様に、3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロフェノキシ ) ニトロベンゼン ( 3.3.2 ) と 3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェノキシ ) ニトロベンゼン ( 3.3.3 ) を、それ

ぞれ 3,5 - ジクロロフェノールと 3,5 - ジメトキシフェノールから合成した。

【化 7 3】



### 33.2

### 33.3

3 3 . 2 3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロフェノキシ ) ニトロベンゼン

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.960 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 7.900 (dd,  $J=8.9, 2.7$  Hz, 1H); 7.394 (t,  $J=1.7$  Hz, 1H); 7.310 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 7.107 (t,  $J=1.4$  Hz, 2H); 3.907 (s, 3H).

3 3 . 3 3 - メトキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェノキシ ) ニトロベンゼン

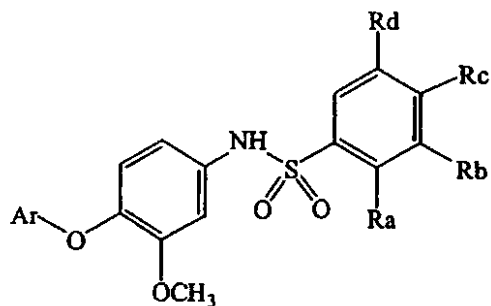
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.910 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 7.862 (dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz, 1H); 7.064 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 6.353 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); 6.207 (d,  $J=2.2$  Hz, 2H); 3.927 (s, 3H); 3.716 (s, 6H).

【 0 1 3 3 】

ニトロベンゼン誘導体 ( 3 3 . 1、3 3 . 2 および 3 3 . 3 ) それぞれを対応するアニリン誘導体に、実施例 2 のラネーニッケル工程を用いて還元した。アニリン誘導体をついで表 7 の化合物に、市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例に記載の中間体と方法を用いて変換した。

表 7

【表 7】



	Ar	Ra	Rb	Rc	Rd	mp(°C)
33.4	3,5-ジクロロフェニル	Cl	H	Cl	H	128-131
33.5	3,5-ジフルオロフェニル	H	H	CF <sub>3</sub>	H	141-143
33.6	3,5-ジクロロフェニル	H	H	CF <sub>3</sub>	H	165-166
33.7	3,5-ジフルオロフェニル	Cl	H	Cl	H	120-124
33.8	3,5-ジフルオロフェニル	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	129-133
33.9	3,5-ジメトキシフェニル	Cl	H	Cl	H	100-103
33.10	3,5-ジメトキシフェニル	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	72-79
33.11	3,5-ジメトキシフェニル	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	92-95

10

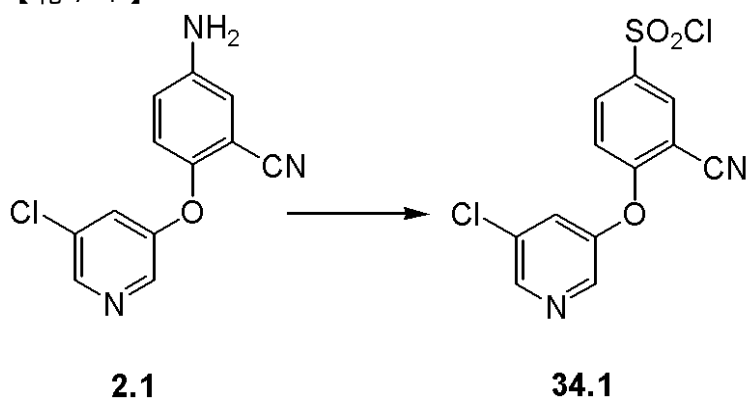
20

## 【 0 1 3 4 】

## 実施例 3 4

本実施例は 5 - ( 4 - クロロスルホニル - 2 - シアノフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 3 4 . 1 ) の合成を例示する。

## 【 化 7 4 】



30

アニリン 2.1 ( 3 . 1 1 g、1 2 . 6 9 ミリモル ) を R . V . ホッフマン ( Org. Syn. Coll. Vol.、VII、508-511 ) の方法に従って対応するスルホニルクロリドに変換し、白色固体の 3 4 . 1 ( 7 7 0 m g、1 8 % ) を得た。

MS ESI m/e: 331.0 ( M + H )

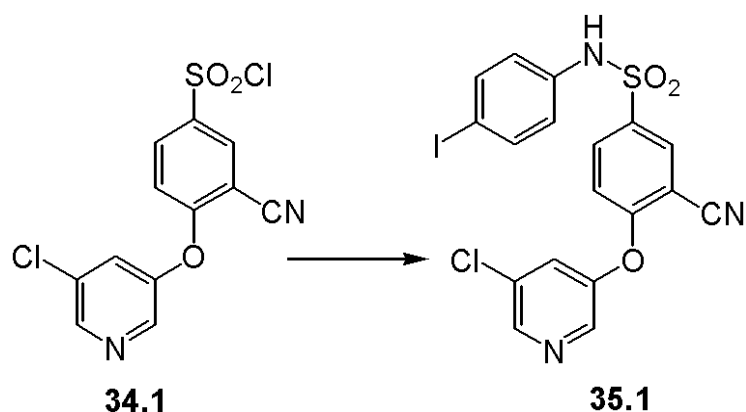
40

## 【 0 1 3 5 】

## 実施例 3 5

本実施例は化合物 3 5 . 1 の合成を例示する。

## 【 化 7 5 】



10

標記化合物を、4 - ヨードアニリン(136 mg、0.6197ミリモル、アルドリッチケミカル社)、5 - (4 - クロロスルホニル - 2 - シアノフェノキシ) - 3 - クロロピリジン(136 mg、0.4131ミリモル、34.1)、ピリジン(49 mg、0.6197ミリモル)、触媒量のDMA P、およびメチレンクロリド(3 ml)から、実施例3の方法を用いて合成した。白色固体の生成物(187 mg、89%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.57 (1H, s); 8.62 (1H, d,  $J=1.8$  Hz);

8.60 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 8.28 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 8.12 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 7.93 (1H, dd,

$J_1=8.9$  Hz  $J_2=2.3$  Hz); 7.61 (2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz); 7.17 (1H, d,  $J=9.0$ ); 6.93

(2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz). MS ESI  $m/e$ : 509.9 (M - H).

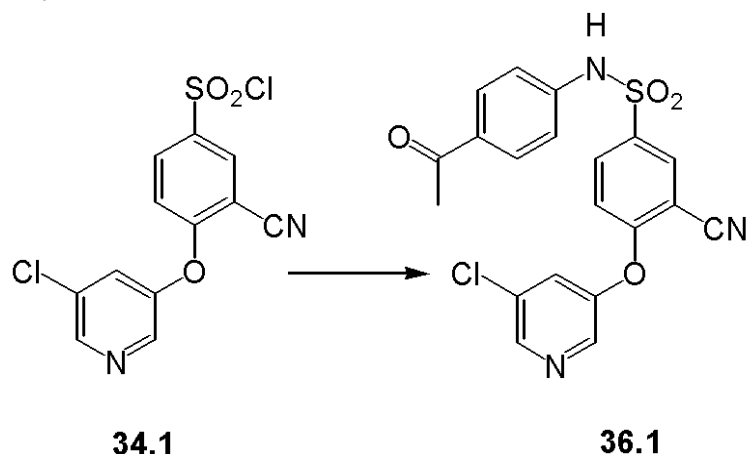
20

【0136】

#### 実施例36

本実施例は化合物36.1の合成を例示する。

【化76】



30

標記化合物を、4 - アセチルアニリン(100 mg、0.31ミリモル、アルドリッチケミカル社)、5 - (4 - クロロスルホニル - 2 - シアノフェノキシ) - 3 - クロロピリジン(62 mg、0.46ミリモル)、ピリジン(36 mg、0.46ミリモル)、触媒量のDMA P、およびメチレンクロリド(3 mL)から、実施例35の方法を用いて合成した。白色固体の標記化合物36.1(120 mg、92%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.53 (1H, s); 8.58 (1H, d,  $J=1.9$  Hz);

8.53 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 8.15 (1H, d,  $J=2.5$  Hz); 7.99 (1H, dd,  $J_1=4.4$  Hz  $J_2=2.2$  Hz); 7.86

(1H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.5$  Hz); 7.59 (2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz); 7.13 (1H, d,  $J=8.7$

Hz); 6.93 (2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz); 2.61 (1H, s). MS ESI  $m/e$ : 425.9 (M - H).

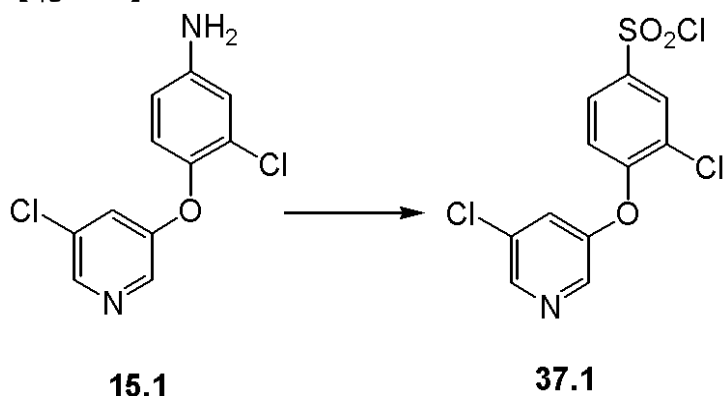
【0137】

50

実施例 3 7

本実施例は 5 - ( 4 - クロロスルホニル - 2 - クロロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 3 7 . 1 ) の合成を例示する。

【化 7 7】



10

アニリン 1 5 . 1 ( 2 . 1 0 g 、 8 . 2 4 ミリモル ) を、R . V . ホッフマン ( Org . Syn . Coll . Vol . 、 VII 、 508-511 ) の方法に従い、対応するスルホニルクロリド 3 7 . 1 に変換した。僅かに黄色固体の標記化合物 ( 1 . 6 5 g 、 5 9 % ) を得た。

MS ESI m/e: 338.0 ( M + H ) .

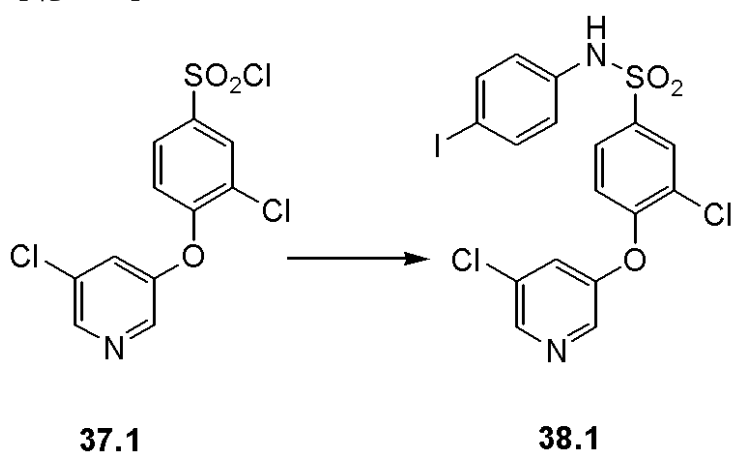
20

【 0 1 3 8 】

実施例 3 8

本実施例は化合物 3 8 . 1 の合成を例示する。

【化 7 8】



30

標記化合物を、実施例 3 5 に記載の方法を用い、4 - ヨードアニリン ( 1 0 1 m g 、 0 . 4 6 ミリモル ) 、 S - ( 4 - クロロスルホニル - 2 - クロロフェノキシ - 3 - クロロピリジン ( 1 0 4 m g 、 0 . 3 1 ミリモル ) 、 ピリジン ( 3 5 m g 、 0 . 4 6 ミリモル ) 、 触媒量の D M A P 、 およびメチレンクロリド ( 3 m L ) から合成した。白色固体の化合物 3 8 . 1 ( 1 5 0 m g 、 9 4 % ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.50 (1H, s); 8.55 (1H, d,  $J=2.1$  Hz);

8.45 (1H, d,  $J=2.5$  Hz); 7.93 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 7.89 (1H, dd,  $J_1=4.4$  Hz  $J_2=2.2$  Hz); 7.67

(1H, dd,  $J_1=8.7$  Hz  $J_2=2.2$  Hz); 7.61 (2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz); 7.22 (1H, d,  $J=8.7$

Hz); 6.94 (2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=2.0$  Hz). MS ESI m/e: 518.9 ( M - H ).

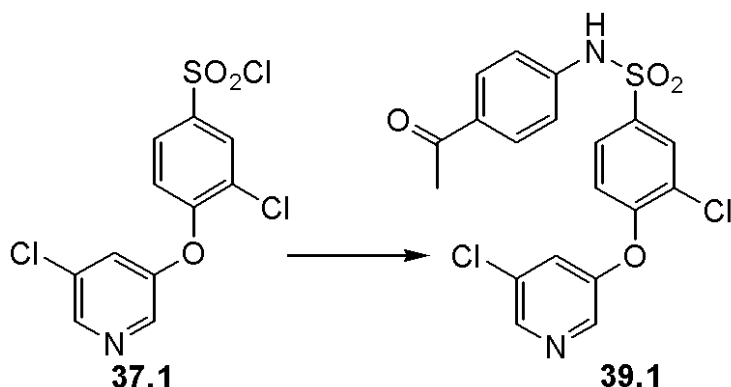
【 0 1 3 9 】

実施例 3 9

本実施例は化合物 3 9 . 1 の合成を例示する。

50

## 【化 7 9】



10

標記化合物を実施例 38 の方法を用い、4 - アセチルアニリン (55 mg、0.41 ミリモル)、5 - (4 - クロロスルホニル - 2 - クロロフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (92 mg、0.27 ミリモル)、ピリジン (33 mg、0.41 ミリモル)、触媒量の DMA P、およびメチレンクロリド (3 mL) から合成した。反応後、白色固体の 39.1 (130 mg、93%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.94 (1H, s); 8.54 (1H, d,  $J=2.0$  Hz);

8.44 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 8.01 (1H, d,  $J=2.1$  Hz); 7.90 (1H, dd,  $J_1=4.4$  Hz  $J_2=2.2$  Hz); 7.86

(2H, dd,  $J_1=8.8$  Hz  $J_2=1.6$  Hz); 7.75 (1H, dd,  $J_1=8.7$  Hz  $J_2=2.2$  Hz); 7.23 (3H, m). MS

20

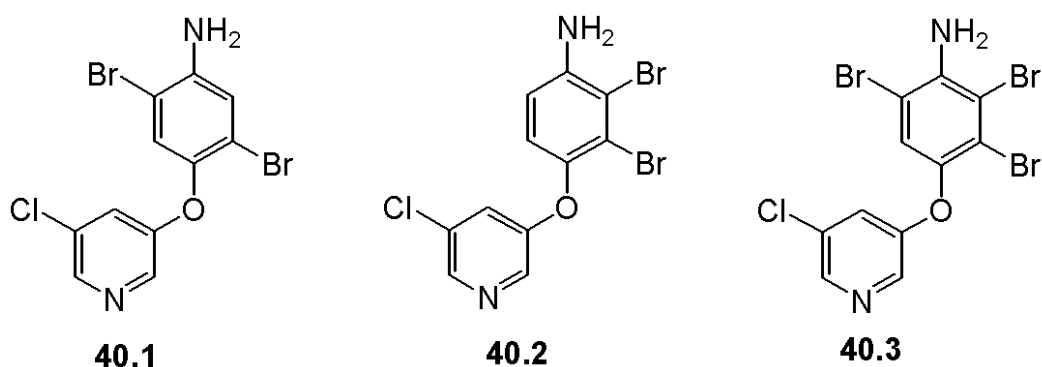
ESI m/e: 435.0 (M - H).

## 【 0 1 4 0】

## 実施例 40

本実施例は 5 - (4 - アミノ - 2, 5 - ジブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.1)、5 - (4 - アミノ - 2, 3 - ジブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.2)、および 5 - (4 - アミノ - 2, 3, 5 - トリブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.3) の合成を例示する。

## 【化 8 0】



30

3 - ブロモ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)アニリン (20.1) の 0.1 M 酢酸溶液に、臭素 (アルドリッチ) を加えた。得られた溶液を 2 日間攪拌した。酢酸の殆どをヘキサンと共沸して除き、残渣を 4 M NaOH 水溶液を用いて pH 6 に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、集めた有機部を食塩水 (2X) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、真空濃縮した。生成物をクロマトグラフィーで分離して、5 - (4 - アミノ - 2, 5 - ジブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.1、32%)、5 - (4 - アミノ - 2, 3 - ジブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.2、15%)、および 5 - (4 - アミノ - 2, 3, 5 - トリブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (40.3、13%) を得た。

40

40.1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.6 (s, 2H). MS (EI):  $m/z$  383 (18, M+H), 382 (10, M+H), 381 (75, M+H), 380 (15, M+H), 379 (100, M+H), 378 (7, M+H), 377 (50, M+H).

40.2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 2.4, 2.2$  Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.7 (s, 2H). MS (EI):  $m/z$  383 (18, M+H), 382 (10, M+H), 381 (75, M+H), 380 (15, M+H), 379 (100, M+H), 378 (7, M+H), 377 (50, M+H).

10

40.3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (dd,  $J = 2.4, 1.9$  Hz, 1H), 5.65 (s, 2H). MS (EI):  $m/z$  463 (10, M+H), 462 (5, M+H), 461 (50, M+H), 460 (12, M+H), 459 (100, M+H), 458 (12, M+H), 457 (85, M+H), 456 (5, M+H), 455 (25, M+H).

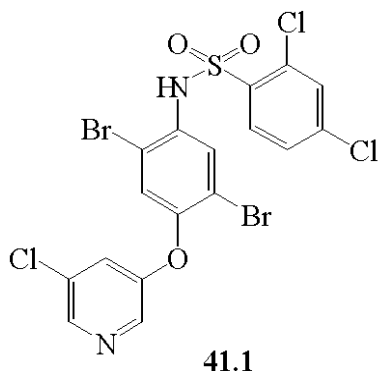
【 0 1 4 1 】

#### 実施例 4 1

20

本実施例は 5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 2 , 5 - ジブロモフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 1 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 8 1 】



30

5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 2 , 5 - ジブロモフェノキシ ) - 3 - クロロピリジンを 4 0 . 1 と 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、実施例 3 の方法を用いて 3 9 % の収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.6 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.33 (bs, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H). MS (EI):  $m/z$  593 (6, M+H), 592 (4, M+H), 591 (27, M+H), 590 (10, M+H), 589 (50, M+H), 588 (10, M+H), 587 (45, M+H), 586 (3, M+H), 585 (17, M+H).

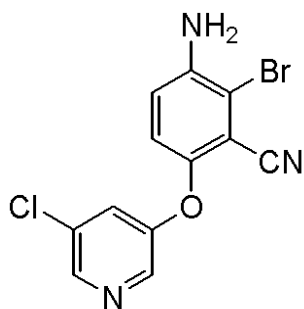
40

【 0 1 4 2 】

#### 実施例 4 2

本実施例は 5 - ( 4 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - ブロモフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 2 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 8 2 】

**42.1**

10

3 - シアノ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ)アニリン(実施例 2 参照)を、実施例 40 に記載の方法と同様にして酢酸中臭素と反応させ、クロマトグラフィー後、5 - (4 - アミノ - 2 - シアノ - 3 - ブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン(37%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.7 (dd,  $J = 2.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.13 (1/2ABq,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.11 (1/2ABq,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.83 (s, 2H). MS (EI):  $m/z$  328 (30, M+H), 327 (13, M+H), 326 (100, M+H), 325 (10, M+H), 324 (75, M+H).

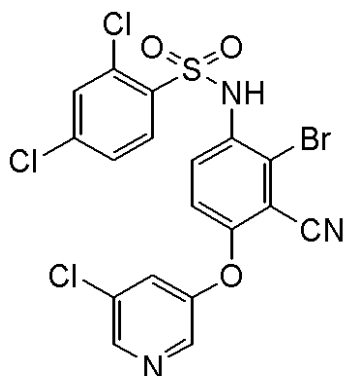
【0143】

20

実施例 43

本実施例は 5 - (4 - (2,4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド) - 2 - シアノ - 3 - ブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジン(43.1)の合成を例示する。

【化83】



30

**43.1**

5 - (4 - (2,4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド) - 2 - シアノ - 3 - ブロモフェノキシ) - 3 - クロロピリジンを、42.1と2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、実施例 3 の方法を用いて 28% の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.7 (s, 1H), 8.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.6 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H). MS (EI):  $m/z$  537 (20, M+H), 535 (73, M+H), 533 (100, M+H), 531 (52, M+H).

40

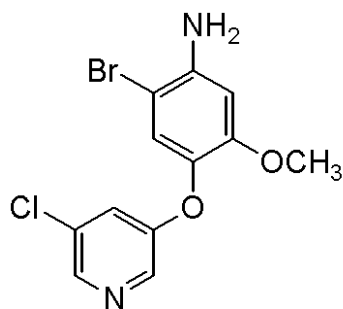
【0144】

実施例 44

本実施例は 5 - (4 - アミノ - 5 - ブロモ - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン(44.1)の合成を例示する。

【化84】

50

**44.1**

5 - ( 4 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 2 0 0 m g 、 0 . 8 ミリモル、2 2 . 1 ) の 0 . 2 M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液に 0 で 2 , 4 , 4 , 6 - テトラブロモ - 2 , 5 - シクロヘキサジエノン ( 3 3 4 m g 、 0 . 8 2 ミリモル、ランカスター ) を加えた。得られた溶液を常温で 2 1 時間攪拌した。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 0 m L ) で希釈し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m L ) で 2 回、ついで食塩水 ( 5 0 m L ) で 1 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、ついで真空濃縮した。得られた粗固体をカラムクロマトグラフィー ( 0 ~ 2 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製して、茶色固体の標記化合物 ( 1 3 3 m g 、 5 0 % ) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  8.27 ( d,  $J = 2.2$  Hz, 1H ), 8.17 ( d,  $J = 2.6$

Hz, 1H ), 7.26 ( dd,  $J = 2.3, 1.9$  Hz, 1H ), 7.24 ( s, 1H ), 6.64 ( s, 1H ), 5.38 ( s, 2H ), 3.65 ( s,

20

3H ). MS ( EI ):  $m/z$  329 ( 80, M+H ), 330 ( 12, M+H ), 331 ( 100, M+H ), 332 ( 16, M+H ),

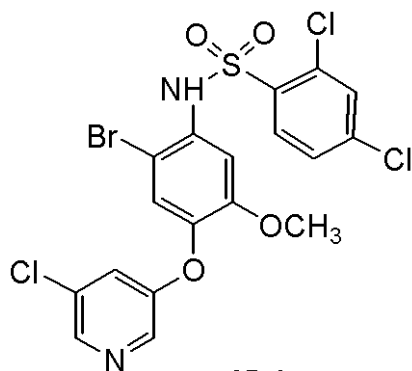
333 ( 28, M+H ), 334 ( 4, M+H ).

【 0 1 4 5 】

#### 実施例 4 5

本実施例は 5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 5 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 8 5 】

**45.1**

30

5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - クロロピリジンを、4 4 . 1 と 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、実施例 3 の方法を用いて 2 5 % の収率で合成した。

40

$^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  10.4 ( s, 1H ), 8.36 ( d,  $J = 1.8$  Hz, 1H ), 8.2

( d,  $J = 2.5$  Hz, 1H ), 7.9 ( d,  $J = 8.6$  Hz, 1H ), 7.9-7.65 ( m, 1H ), 7.68 ( bs, 1H ), 7.59 ( dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H ), 7.45 ( s, 1H ), 7.42 ( dd,  $J = 2.4, 1.9$  Hz, 1H ), 6.99 ( s, 1H ), 3.65 ( s, 3H ).

MS ( EI ):  $m/z$  537 ( 58, M+H ), 538 ( 10, M+H ), 539 ( 100, M+H ), 540 ( 20, M+H ), 541 ( 70, M+H ), 542 ( 15, M+H ), 543 ( 25, M+H ).

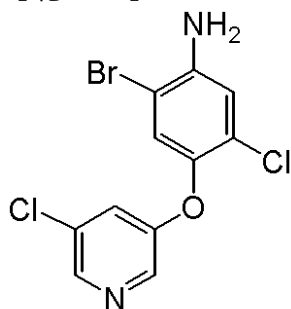
50

【 0 1 4 6 】

## 実施例 4 6

本実施例は 5 - ( 4 - アミノ - 5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 6 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 8 6 】



10

## 46.1

5 - ( 4 - アミノ - 5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジンを実施例 4 4 と同様の方法で、3 - クロロ - 4 - ( 3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ ) アニリン ( 1 5 . 1 ) を用いて 4 3 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 2.5$

20

Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.4, 2.2$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.62 (s, 2H). MS (EI):

$m/z$  333 (55, M+H), 334 (12, M+H), 335 (90, M+H), 336 (12, M+H), 337 (40, M+H), 338

(5, M+H).

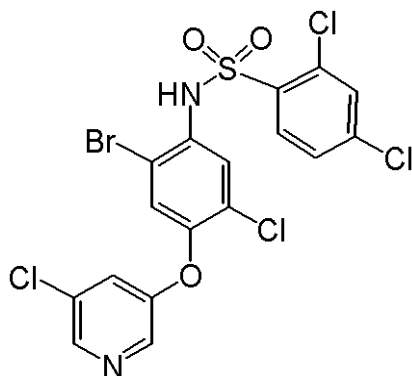
【 0 1 4 7 】

## 実施例 4 7

本実施例は 5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 7 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 8 7 】

30



40

## 47.1

5 - ( 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 5 - ブロモ - 2 - クロロフェノキシ ) - 3 - クロロピリジンを、4 6 . 1 と 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから、実施例 3 の方法を用いて 1 7 % の収率で合成した。

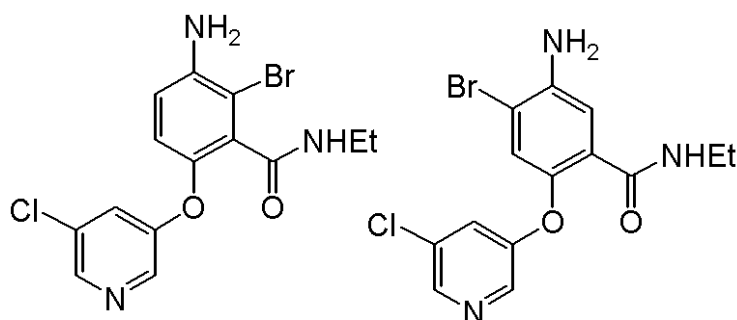
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.6 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.7 (dd,  $J = 2.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.6 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H). MS (EI):  $m/z$  539 (40, M-H), 540 (10, M-H), 541 (100, M-H), 542 (20, M-H), 543 (80, M-H), 544 (25, M-H), 545 (35, M-H), 546 (5, M-H).

# 【 0 1 4 8 】

## 実施例 4 8

本実施例は 5 - ( 3 - クロロ - 4 - アミノ - 2 - ( N - エチルカルボキサミドフェノキシ ) ) - 3 - クロロピリジン ( 4 8 . 1 ) と 5 - ( 5 - クロロ - 4 - アミノ - 2 - ( N - エチルカルボキサミドフェノキシ ) ) - 3 - クロロピリジン ( 4 8 . 2 ) の合成を例示する。

## 【 化 8 8 】



48.1

48.2

5 - ( 4 - アミノ - 2 - ( N - エチルカルボキサミドフェノキシ ) ) - 3 - クロロピリジン ( 1 g、3.6 ミリモル、U. S. S. N. 09/234,327 に従って調製 ) の 0.1 M 酢酸溶液に臭素 ( 194  $\mu\text{L}$ 、3.8 ミリモル ) を加え、得られた溶液を 2 日間攪拌した。酢酸の殆どをヘキサンと共沸して除き、得られた溶液の pH を 4 M NaOH 水溶液で pH 6 に調製した。水層を EtOAc ( 50 mL ) で 3 回抽出して、集めた有機層を食塩水 ( 100 mL ) で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー ( 50 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン ) で精製し、出発物質およびジブロム化物から 4 8 . 1 および 4 8 . 2 を分離した。所望生成物について再クロマトグラフィー ( 1 ~ 3 %、MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) して白色固体の 4 8 . 1 ( 478 mg、36 % ) と 4 8 . 2 ( 198 mg、15 % ) を得た。

48.1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.37 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.24 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.1 (pentet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). MS (EI):  $m/z$  370 (80, M+H), 371 (15, M+H), 372 (100, M+H), 373 (18, M+H), 374 (25, M+H).

48.2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.3 (d,  $J = 1.75$  Hz, 1H), 8.23 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.2 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.08 (pentet,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). MS (EI):  $m/z$  370 (80, M+H), 371 (15, M+H), 372 (100, M+H), 373 (18, M+H), 374 (25, M+H).

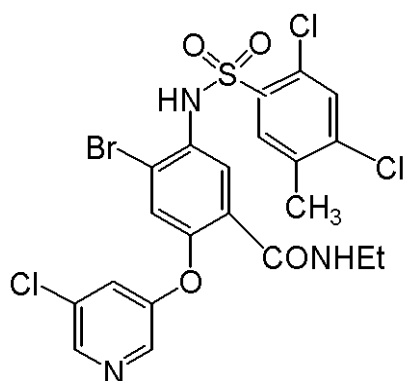
# 【 0 1 4 9 】

## 実施例 4 9

本実施例は 5 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 2,4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ) - 2 - ( N - エチルカルボキサミド ) フェノキシ ) - 3 - クロロピリジン ( 4 9 . 1 ) の合

成を例示する。

【化 8 9】



10

#### 49.1

標記化合物を実施例 3 の方法を用い、4 8 . 1 と 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホニルクロリドから 6 7 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.35 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.85 (bs, 2H), 7.6 (dd,  $J = 2.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.14 (pentet,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS (EI):  $m/z$  597 (8, M-H), 596 (25, M-H), 595 (20, M-H), 594 (70, M-H), 593 (30, M-H), 592 (100, M-H), 591 (12, M-H), 590 (50, M-H).

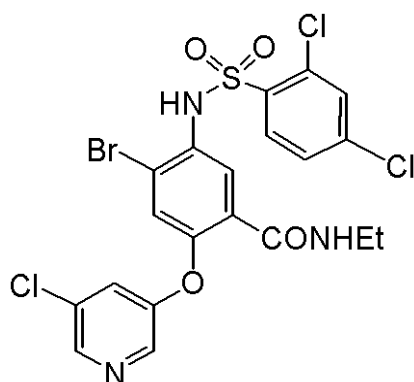
20

【 0 1 5 0 】

#### 実施例 5 0

本実施例は 5 - ( 5 - ブロモ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ) - 2 - ( N - エチルカルボキサミド ) フェノキシ ) - 3 - クロロピリジン (5 0 . 1) の合成を例示する。

【化 9 0】



30

#### 50.1

標記化合物は実施例 3 の方法を用い、4 8 . 1 と 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドから 2 8 % の収率で合成した。

40

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.5 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 8.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 2.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.6, 2.2$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.14 (pentet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). MS (EI):  $m/z$  585 (8, M+H), 584 (25, M+H), 583 (18, M+H), 582 (70, M+H), 581 (25, M+H), 580 (100, M-H), 579 (12, M+H), 578 (50, M+H).

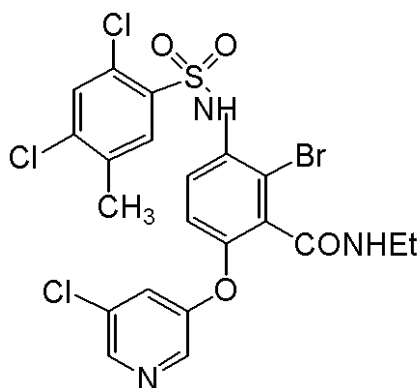
【 0 1 5 1 】

10

#### 実施例 5 1

本実施例は 5 - ( 3 - ブロモ - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド) - 2 - ( N - エチルカルボキサミド)フェノキシ) - 3 - クロロピリジン ( 5 1 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 9 1 】



20

#### 51.1

標記化合物を実施例 3 の方法を用い、 4 8 . 2 と 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンクロリドから 3 7 % の収率で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.39 (s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.14 (pentet, 2H), 2.35 (s, 3H), 0.94 (t, 3H). MS (EI):  $m/z$  599 (8, M+H), 598 (25, M+H), 597 (18, M+H), 596 (70, M+H), 595 (25, M+H), 594 (100, M-H), 593 (12, M+H), 592 (50, M+H).

30

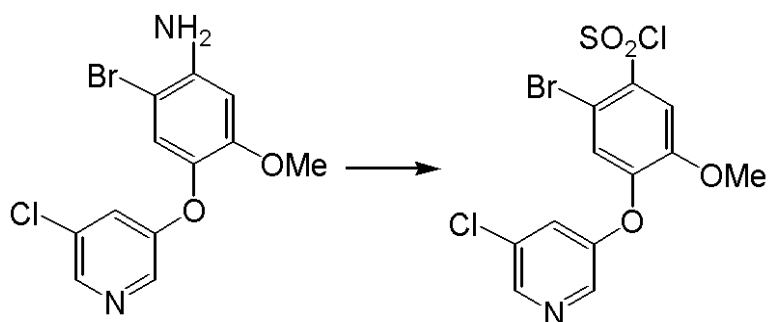
【 0 1 5 2 】

#### 実施例 5 2

本実施例は 5 - ( 5 - ブロモ - 4 - クロロスルホニル - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン ( 5 2 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 9 2 】

40

**44.1****52.1**

10

化合物 44.1 (1.20 g、3.66 ミリモル) を R. V. ホッフマン (Org. Syn. Coll. Vol. I、VII、508-511) の一般的手法を用いて標記化合物に変換し、澄明な油状物の 52.1 (1.26 g、84%) を得、これをさらに精製することなく用いた。

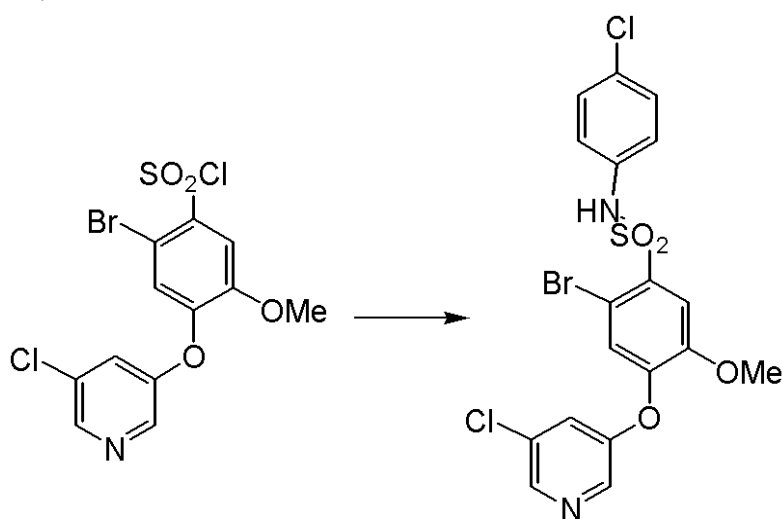
MS ESI m/e: 412.0 (M+H).

【0153】

#### 実施例 53

本実施例は 53.1 の合成を例示する。

【化93】

**52.1****53.1**

20

30

4-クロロアニリン (73 mg、0.57 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、5-(5-ブromo-4-クロロスルホニル-2-メトキシフェノキシ)-3-クロロピリジン (236 mg、0.57 ミリモル)、ピリジン (45 mg、0.57 ミリモル)、触媒量の DMAP、およびメチレンクロリド (2 mL) を、実施例 35 の一般的方法を用いて反応させた。白色固体の標記化合物 (245 mg、85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.80 (1H, s); 8.43 (1H, d,  $J=2.0$  Hz);

8.30 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 7.74 (1H, s); 7.64 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.2 Hz); 7.52 (1H, s); 7.31

(2H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.1 Hz); 7.14 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.1 Hz); 3.83 (3H, s). MS ESI m/e:

435.0 (M - H).

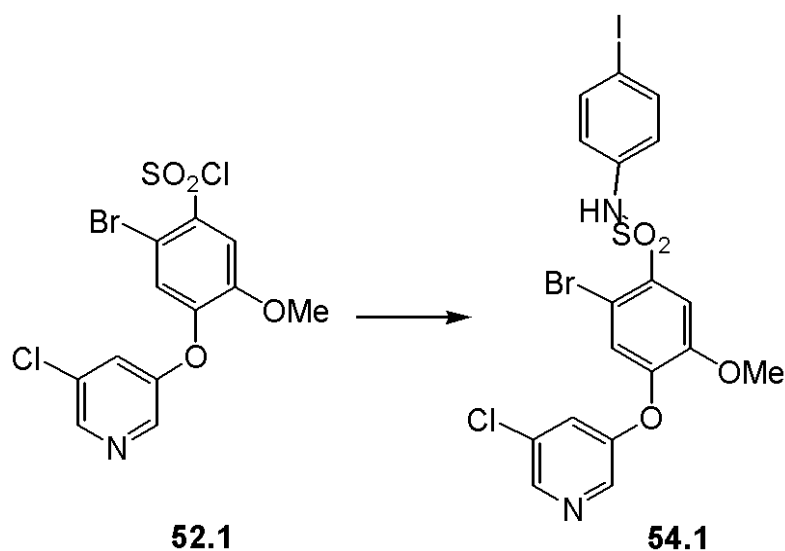
40

【0154】

#### 実施例 54

本実施例は 54.1 の合成を例示する。

【化94】



10

実施例 53 と同様にして、4 - ヨードアニリン (83 mg、0.38 ミリモル)、5 - (5 - ブロモ - 4 - クロロスルホニル - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (155 mg、0.38 ミリモル)、ピリジン (30 mg、0.38 ミリモル)、触媒量の DMA P、およびメチレンクロリド (2 mL) を反応させ、攪拌した。精製後、白色固体の標記化合物 (162 mg、73%) を得た。

20

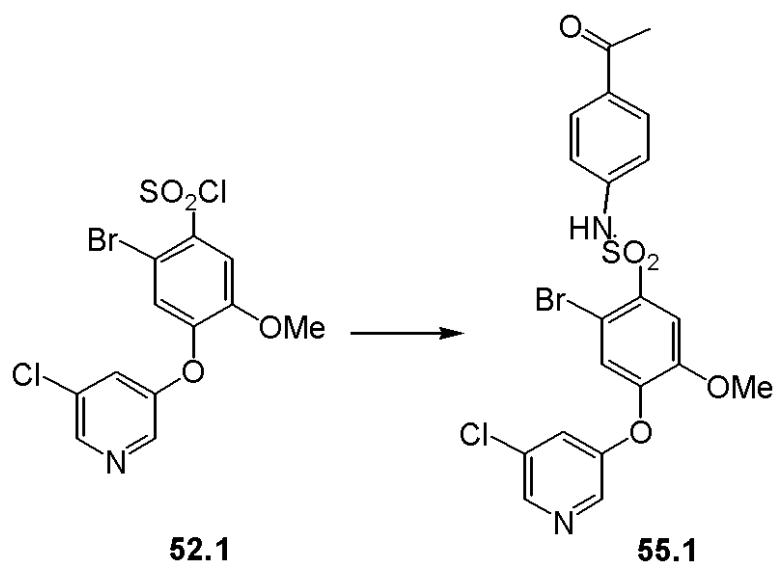
$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.80 (1H, s); 8.43 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 8.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 7.75 (1H, s); 7.64 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.2 Hz); 7.58 (2H, m); 7.51 (1H, s) 6.95 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.2 Hz); 3.84 (3H, s). MS ESI  $m/e$ : 592.8 (M - H).

【 0 1 5 5 】

実施例 55

本実施例は 55.1 の合成を例示する。

【 化 9 5 】



30

40

実施例 53 と同様にして、4 - アセチルアニリン (69 mg、0.51 ミリモル)、5 - (5 - ブロモ - 4 - クロロスルホニル - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - クロロピリジン (210 mg、0.51 ミリモル)、ピリジン (40 mg、0.51 ミリモル)、触媒量の DMA P、およびメチレンクロリド (2 mL) を混合し、攪拌した。精製後、白色固体の標記化合物 (192 mg、74%) を得た。

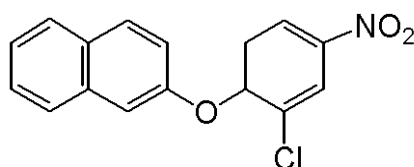
$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.80 (1H, s); 8.43 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 8.31 (1H, d,  $J=2.4$  Hz); 7.75 (1H, s); 7.64 (1H, dd,  $J=4.4$  Hz, 2.2 Hz); 7.58 (2H, m); 7.51 (1H, s) 6.95 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.2 Hz); 3.84 (3H, s). MS ESI in/e: 509.0 (M - H).

【 0 1 5 6 】

#### 実施例 5 6

本実施例は 3 - クロロ - 4 - ( 2 - ナフチルオキシ)ニトロベンゼン ( 5 6 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 9 6 】



56.1

250 mL 容量のフラスコに、3 - クロロ - 4 - フルオロニトロベンゼン (アルドリッチ) (5.0 g、28 ミリモル)、2 - ナフトール (アルドリッチ) (4.8 g、31 ミリモル)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (アルドリッチ) (9.7 g、30 ミリモル) および DME (80 mL) を加えた。混合物を 100 で一晩加熱した。DMF を真空除去後、混合物を水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機溶液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を真空濃縮し、粗生成物を得、これをついでクロマトグラフ (30 % ジクロロメタン / ヘキサンで溶出) して標記化合物 (6.8 g、24 ミリモル、86 %) を得た。

【 0 1 5 7 】

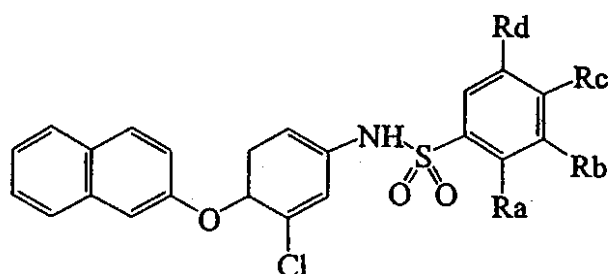
#### 実施例 5 7

本実施例は化合物 5 7 . 1、5 7 . 2、5 7 . 3 および 5 7 . 4 の合成を例示する。

化合物 5 6 . 1 を実施例 2 の工程を用いて対応するアニリン誘導体 ( 5 7 . 1 ) に還元し、市販の置換ベンゼンスルホンクロリドおよび / または上記実施例記載の中間体と方法を用いて、表 8 の化合物に変換した。

表 8

【 表 8 】



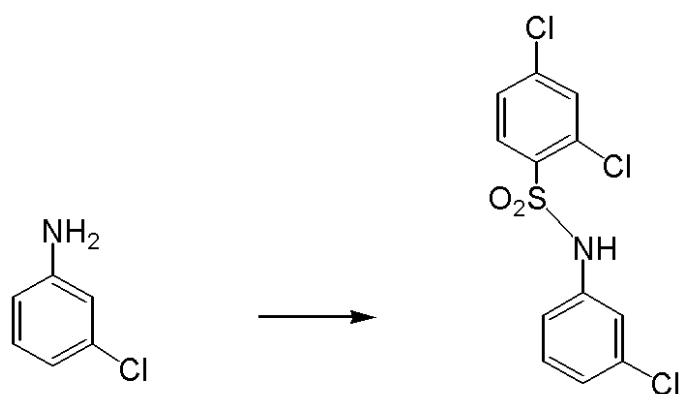
	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e
57.2	Cl	H	Cl	H	476
57.3	Cl	H	I	H	534
57.4	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	438

【 0 1 5 8 】

#### 実施例 5 8

本実施例は 3 - クロロ - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド)ベンゼン ( 5 8 . 1 ) の合成を例示する。

【 化 9 7 】



10

**58.1**

標記化合物は実施例 3 の方法を用い、3 - クロロアニリン(800 mg、6.29ミリモル)、2,4 - ジクロロスルホニルクロリド(1.53 g、6.29ミリモル)、ピリジン(497 mg、6.29ミリモル)、触媒量のDMA P、およびメチレンクロリド(10 mL)から合成した。白色泡状物の標記化合物(928 mg、44%)を得た。

MS ESI m/e: 334.0 (M-H).

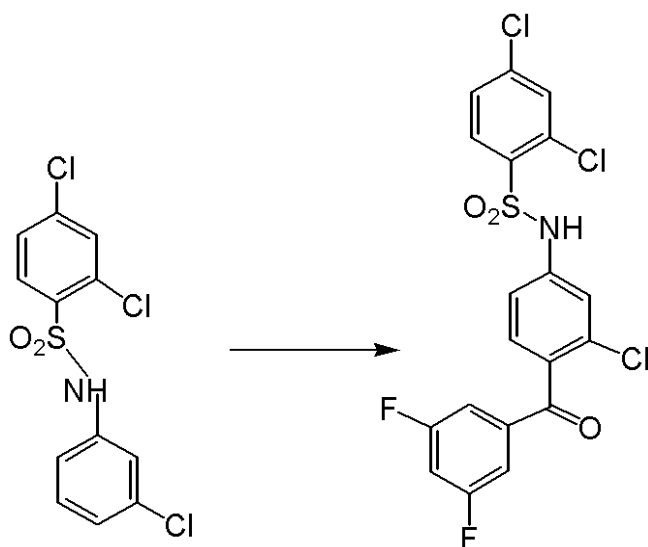
【0159】

**実施例 59**

本実施例は化合物 59.1 の合成を例示する。

20

【化98】



30

**58.1****59.1**

丸底フラスコに、3 - クロロ - (2,4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド)ベンゼン(58.1)(330 mg、0.99ミリモル)、無水アルミニウムトリクロリド(397 mg、2.97ミリモル、アルドリッチケミカル社)、および無水ジクロロエタン(2 mL)を加えた。ついで、3,5 - ジフルオロベンゾイルクロリド(210 mg、1.19ミリモル、アルドリッチケミカル社)を滴下し、暗赤色溶液を室温で一晩攪拌した。反応溶液をメチレンクロリド(30 mL)で希釈し、2 N HClと食塩水で連続的に洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、ついで濃縮して暗色油状物を得た。これをさらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル：メチレンクロリド = 1：24で溶出)で精製した。得られた澄明なグラッセをエーテル/ヘキサンから再結晶して白色固体(273 mg、58%)を得た。

40

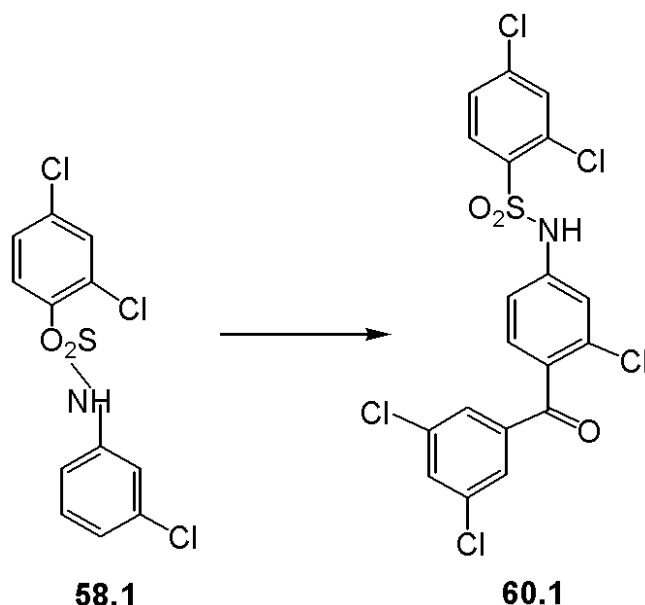
$^1\text{H}$  NMR (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.15 (1H, d,  $J=8.5$  Hz); 7.91 (1H, d,  $J=2.1$  Hz); 7.68 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.1 Hz); 7.63 (1H, t,  $J=8.6$  Hz); 7.46 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.31 (2H, dd,  $J=7.8$  Hz, 2.1 Hz); 7.23 (1H, d,  $J=1.9$  Hz); 7.17 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.2 Hz). MS ESI  $m/e$ : 473.9 (M - H).

【 0 1 6 0 】

#### 実施例 6 0

本実施例は化合物 6 0 . 1 の合成を例示する。

【 化 9 9 】



標記化合物を実施例 5 9 の方法を用い、3 - クロロ - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド)ベンゼン( 5 8 . 1 ) ( 2 8 6 m g 、 0 . 8 5 ミリモル)、無水アルミニウムトリクロリド( 3 4 1 m g 、 1 . 0 2 ミリモル)、3 , 5 - ジクロロベンゾイルクロリド( 2 1 4 m g 、 1 . 0 2 ミリモル、アルドリッチケミカル社)、および無水ジクロロエタン( 2 m L ) から合成した。白色固体の標記化合物( 1 3 9 m g 、 3 2 % ) を得た。

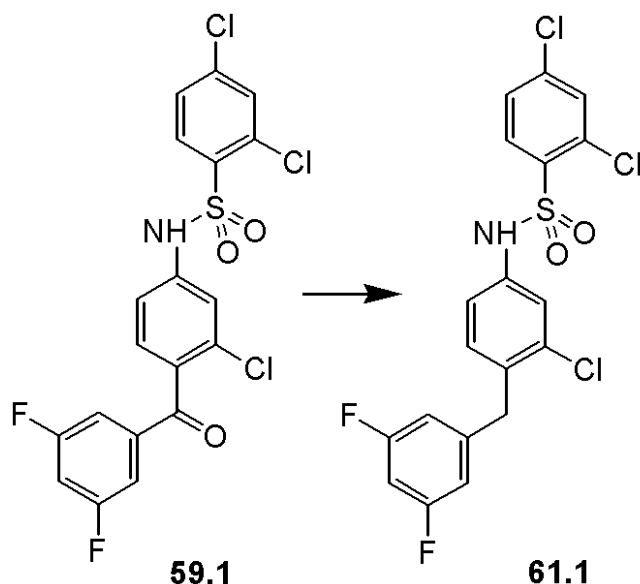
$^1\text{H}$  NMR (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.49 (1H, s) 8.15 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 7.97 (1H, d,  $J=3.8$  Hz); 7.91 (1H, d,  $J=2.1$  Hz); 7.69 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 2.0 Hz); 7.58 (2H, d,  $J=1.9$  Hz); 7.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.24 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 7.17 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.1 Hz). MS ESI  $m/e$ : 505.9 (M - H).

【 0 1 6 1 】

#### 実施例 6 1

本実施例は化合物 6 1 . 1 の合成を例示する。

【 化 1 0 0 】



10

ピアリールケトン 59.1 (103 mg、0.22 ミリモル) をメチレン化合物 61.1 に、ウェストラ、J. Org. Chem.、38 (15): 2675-2681 (1973) の手法に従って還元した。白色固体の標記化合物 (86 mg、86%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.96 (1H, s) 8.05 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 7.87 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 7.63 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 2.1 Hz); 7.23 (1H, d,  $J=8.5$  Hz); 7.14 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 7.02 (2H, m); 7.17 (2H, m). MS ESI  $m/e$ : 460.0 (M - H).

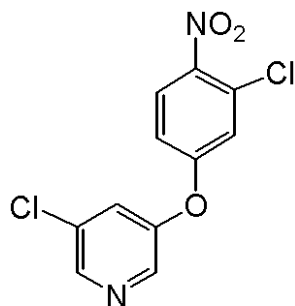
20

#### 【0162】

##### 実施例 62

本実施例は 2 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ) - ニトロベンゼン 62.1 の合成を例示する。

#### 【化101】



30

#### 62.1

5 - クロロ - 3 - ピリジノール (5 g、アルドリッチ) および 2,4 - ジクロロニトロベンゼン (7.4 g、アルドリッチ) を実施例 1 の記載と同様に反応させた。標記化合物を、シリカのグラビティークロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) を用いてマイナー生成物として単離した。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 8.0 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H); 7.44 (t,  $J=1.9$  Hz, 1H); 7.26 (d,  $J=1.5$  Hz, 1H); 7.14 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H); 6.99 (dd,  $J=9.0, 2.6$  Hz, 1H) 1.6 (不純物).

#### 【0163】

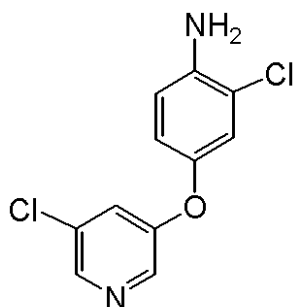
##### 実施例 63

本実施例は 2 - クロロ - 4 - (3 - クロロ - 5 - ピリジルオキシ) アニリン 63.1 の合成

50

を例示する。

【化 1 0 2】



10

### 63.1

化合物 6 2 . 1 を実施例 2 の方法を用いて還元して、黄色固体の標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO)  $\delta$  8.33 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H); 8.25 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H); 7.41 (t,  $J=2.2$  Hz, 1H); 7.12 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H); 6.91 (dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz, 1H); 6.84 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H); 5.35 (s, 2H).

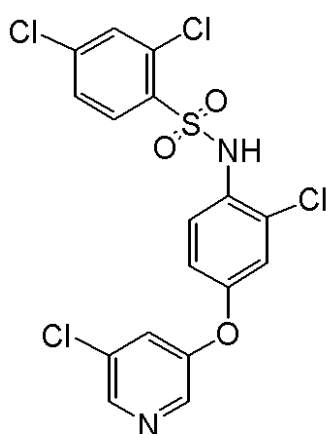
【 0 1 6 4 】

実施例 6 4

20

本実施例は 6 4 . 1 の合成を例示する。

【化 1 0 3】



30

### 64.1

化合物 6 3 . 1 と 2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドをピリジンと DMA P と、実施例 3 と方法を用いて反応させる。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタンエーテルで溶出) で精製した。得られた生成物をジエチルエーテル / ヘキサンとトリチュレーションして白色固体の標記化合物を得た。

MS ESI  $m/e$ : 461 (M-H).

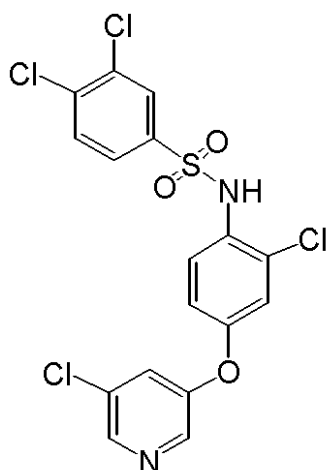
40

【 0 1 6 5 】

実施例 6 5

本実施例は 6 5 . 1 の合成を例示する。

【化 1 0 4】



10

**65.1**

化合物 63.1 を 3, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドをピリジンと DMAP と、実施例 3 の方法を用いて反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製した。得られた生成物をヘキサンとトリチュレーションして白色固体の標記化合物を得た。

MS ESI m/e: 461 (M-H).

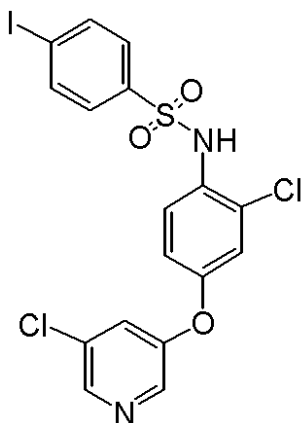
20

【 0 1 6 6 】

**実施例 6 6**

本実施例は 66.1 の合成を例示する。

【 化 1 0 5 】



30

**66.1**

化合物 63.1 を 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリドをピリジンと DMAP と、実施例 3 の方法を用いて反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタンで溶出) で精製した。得られた生成物をついでヘキサンとトリチュレーションして白色固体の標記化合物を得た。

MS ESI m/e: 519 (M-H).

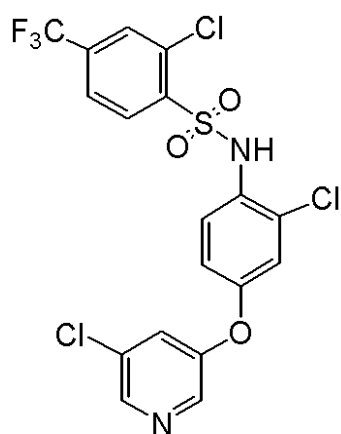
40

【 0 1 6 7 】

**実施例 6 7**

本実施例は 67.1 の合成を例示する。

【 化 1 0 6 】



10

**67.1**

化合物 63.1 と 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドをピリジンと DMA P と、実施例 3 の方法を用いて反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製し、得られた生成物をヘキサンとトリチュレーションして白色固体の標記化合物を得た。MS ESI  $m/e$ : 495 (M-H).

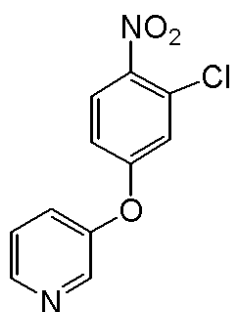
【 0 1 6 8 】

20

実施例 6 8

本実施例は 2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジルオキシ)ニトロベンゼン (68.1) の合成を例示する。

【 化 1 0 7 】



30

**68.1**

2, 4 - ジクロロニトロベンゼン (10.2 g、アルドリッチ) と 3 - ヒドロキシピリジン (5 g、アルドリッチ) を、実施例 1 と同様にして反応させ、黄色固体の標記化合物 (0.82 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.0 (d,  $J=9.0$

Hz, 1H); 7.44 (s, 2H); 7.10 (d,  $J=2.6$  Hz, 1 H) 6.96 (dd,  $J=9.0, 6.65$  Hz).

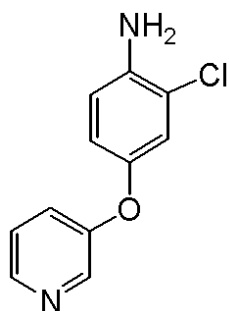
40

【 0 1 6 9 】

実施例 6 9

本実施例は 2 - クロロ - 4 - (3 - ピリジルオキシ)アニリンの合成を例示する。

【 化 1 0 8 】



化合物 68.1 を実施例 2 の方法で還元して茶色油状物の標記化合物を得、これをさらに精製することなく用いた。

10

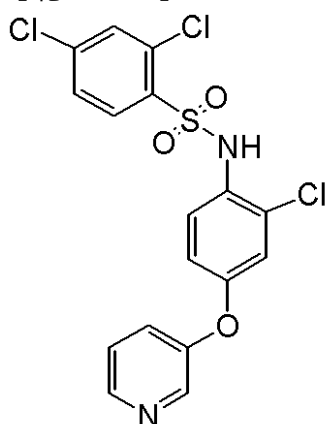
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz) (DMSO)  $\delta$  8.29-8.26 (m, 2H); 7.35 (dd,  $J=4.6, 8.4$  Hz, 1H); 7.29-7.26 (m, 1H); 7.04 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H); 6.85-6.84 (m, 2H); 5.29 (s, 2H).

【 0 1 7 0 】

#### 実施例 7 0

本実施例は 70.1 の合成を例示する。

【 化 1 0 9 】



20

#### 70.1

30

化合物 69.1 と 2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリドをピリジンと DMAP と、実施例 3 の方法を用いて反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製した。得られた生成物をジエチルエーテルでトリチュレーションして、白色固体の標記化合物を得た。MS ESI  $m/e$ : 429 (M-H).

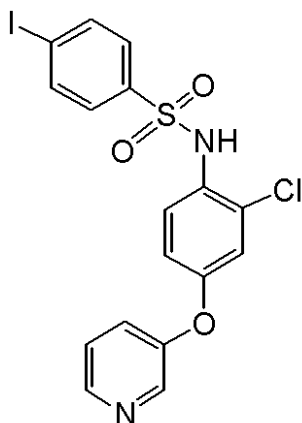
【 0 1 7 1 】

#### 実施例 7 1

本実施例は 71.1 の合成を例示する。

【 化 1 1 0 】

40



10

### 71.1

化合物 69.1 と 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリドを、ピリジンとDMA P と、実施例 3 の方法を用いて反応させた。粗生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィー (5 ~ 20 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) で精製し、得られた生成物をジエチルエーテルでトリチュレーションして白色固体の標記化合物を得た。MS ESI m/e: 485 (M-H) .

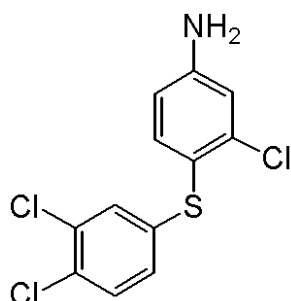
【 0 1 7 2 】

#### 実施例 72

20

本実施例は 72.1 の合成を例示する。

【 化 1 1 1 】



30

### 72.1

3,4 - ジクロロチオフェノール (0.87 mL) と 4 - フルオロ - 3 - クロロニトロベンゼン (1.2 g) の THF (12 mL) 溶液に、カリウム t - ブトキシドの THF 溶液 (1 M、3.7 mL) を加えた。エタノールを加えて沈澱物を得、混合物を加熱し、固体を溶解させた。混合物をついで常温まで冷却し、水を加えた。得られた固体を濾取し、水洗した。生成物をメチレンクロリドに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して黄色ニトロ中間体 (2.08 g) を得た。

SnCl<sub>2</sub> 6 水和物 (7 g) を中間体ニトロ化合物の酢酸エチル (40 mL) 溶液に 85 で加えた。12 時間後、反応液を 0.5 N NaOH 溶液 (420 mL) で処理し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。ミルク状の懸濁液をセライト濾過し、さらに酢酸エチルで洗浄した。各層を分離し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。集めた有機部を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空乾燥して、アニリン誘導体 72.1 を得、これを精製することなく用いた。

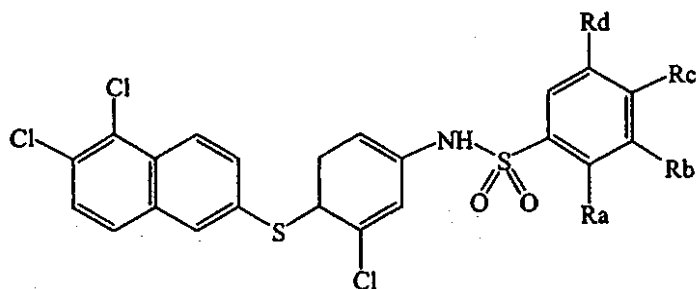
40

【 0 1 7 3 】

表 9 の化合物を、72.1 と市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例に記載の中間体と方法を用いて合成した。

表 9

【 表 9 】



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
72.2	H	Cl	Cl	H	510
72.3	Cl	H	Cl	H	510
72.4	H	H	I	H	568

10

## 【0174】

化合物72.3を、オキソン(oxone)工程(トロストラ、Tetrahedron Lett., 22: 1287 (1981)およびウェブ、Tetrahedron Lett., 35: 3457-3460 (1994)参照)を用いて、対応するピアリールスルホキシド(72.5、m/e 526)とピアリールスルホン(72.6、m/e 542)に変換した。同様に、化合物72.2を、mCPBAを用いた通常酸化により、ピアリールスルホキシド(72.7、m/e 526)に変換した。

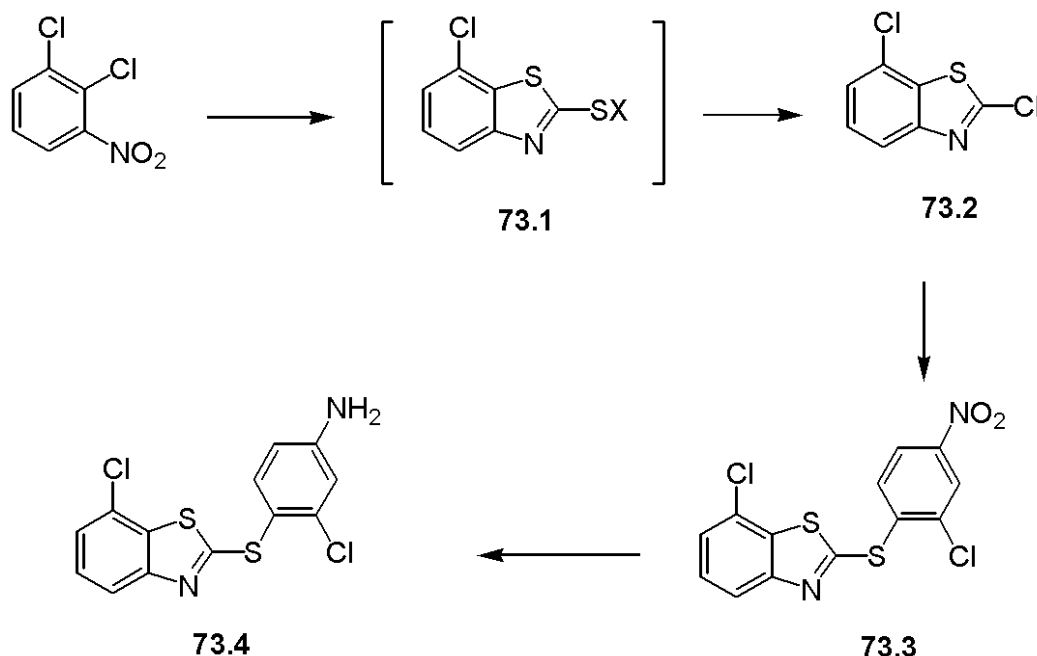
20

## 【0175】

## 実施例73

本実施例は73.4~73.9の合成を例示する。

## 【化112】



30

40

2,3-ジクロロニトロベンゼン(19.04 g)をエタノール(5 mL)と、40%  $\text{Na}_2\text{CS}_3$ 水溶液(66 mL)に懸濁し、3日間130 の浴温度で加熱した。冷却後、残渣を水で希釈し、5N HClで酸性とした(注意：ガス放出による泡立ち)。黄褐色固体を濾過して集め、水洗し、真空乾燥して中間体複合体(73.1)(19.9 g)を得た。粗73.1(6.03 g)を無水スルフリルクロリド(20 mL)に5分間かけて慎重に加えた。混合物をついで50 に加熱した。固体の性状は変化した。氷中に注いで反応を止めた。初期の重暗色油状物が固化するまで氷の混合物を攪拌した。固体を濾過して集め、エチルエーテルに溶解し、水洗した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(

50

ヘキサン、ついで20%メチレンクロリド/ヘキサンを使用)で精製して2,7-ジクロロベンゼンチアゾール(73.2)(3.2 g)を低熔融固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.823 (d,  $J=8.4$  Hz), 7.417 (t,  $J=8.4$  Hz), 7.371 (d,  $J=8.4$  Hz). 元素分析: 計算値: 41.20% C, 1.48% H, 6.86% N; 実測値: 41.06% C, 1.46% H, 6.75% N

#### 【0176】

3-クロロ-4-メルカプトニトロベンゼン(プライスとステイシー、J. Amer. Chem. Soc. 68, 498-500 (1946)の方法で調製)(1.33 g)と2,7-ジクロロベンゾチアゾール(73.2)(1.43 g)をエタノール(20 ml)に加熱して溶解した。ピリジン(1.1 g、2当量)を加えた。固体生成後、さらにエタノール(20 ml)を加え、混合物を50に一晩保存した。固体を濾過して集め、水洗した。メチレンクロリド溶液中の固体を乾燥し、濃縮してニトロ化合物73.3(2.22 g)をオフホワイト固体として得た。mp: 210-212。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.544 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.273 (dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz, 1H) 8.081 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H) 7.961 (dd,  $J=6.3, 2.4$  Hz, 1H), 7.60 (m, 2H).

#### 【0177】

実施例32の方法を用い、ニトロ誘導体73.3を対応するアニリン(73.4)に変換した。フラッシュクロマトグラフィーで生成して白色固体を得た。mp: 165-167。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.775 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.606 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.367 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.265 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.931 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 6.672 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.15 (br s, 2H). ESI MS 327 (M+H). 元素分析: 計算値: 47.71% C, 2.46% H, 8.56% N; 実測値: 47.93% C, 2.48% H, 8.47% N

#### 【0178】

2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリドとアニリン73.4を、実施例3の方法で反応させてスルホンアミド73.5を得た(表10参照)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.712 (br s, 1H) 8.377 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.187 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.995 (dd,  $J=8.4, 1.2$  Hz, 1H), 7.880 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.822 (dd, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.509 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.474 (dd,  $J=7.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.443 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.256 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1H). MS (M+H) 569; MS (M-H) 567. 元素分析: 計算値 42.15% C, 1.77% H, 4.92% N; 実測値: 42.30% C, 1.76% H, 4.94% N.

#### 【0179】

表10の追加の化合物を、アニリン73.4と対応するスルホニルクロリドを用い、実施例3の方法で合成した。

表10

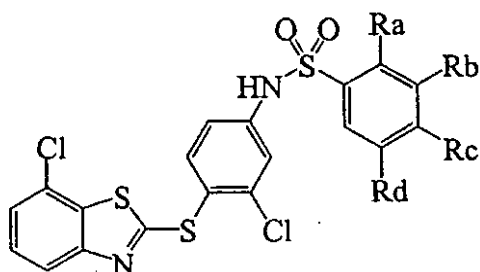
【表10】

10

20

30

40



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
73.5	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	567
73.6	H	Cl	Cl	H	533
73.7	Cl	H	Cl	H	533
73.8	H	H	I	H	591
73.9	Cl	H	Cl	Me	547

10

## 【 0 1 8 0 】

## 実施例 7 4

20

以下のベンゼンスルホニルクロリドを R. V. ホッフマン (Org. Syn. Coll. Vol. VII, 508-511) の方法により、対応する市販のアニリンから合成し、提示の実施例の調製に用いた。

7 4 a 2 - クロロ - 4 - t - ブチルベンゼンスルホニルクロリド ; 収率 : 3 4 % (実施例 7 6 . 8 および 7 9 . 9 用)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 1.37 (9H, s). m.p. 68.8 °C.

## 【 0 1 8 1 】

30

7 4 b 2 - トリフルオロメチル - 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド ; 収率 : 7 6 % ; 固体 (実施例 1 7 6 および 3 4 7 用)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.325 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.966 (br s, 1H), 7.829 (br d, J = 8.4 Hz, 1H). m.p. 37.0 °C.

## 【 0 1 8 2 】

7 4 c 2 - クロロ - 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド ; 収率 : 4 7 % ; 油状物 (実施例 7 6 . 9、7 9 . 8 および 3 5 1 用)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.47 (3H, s)

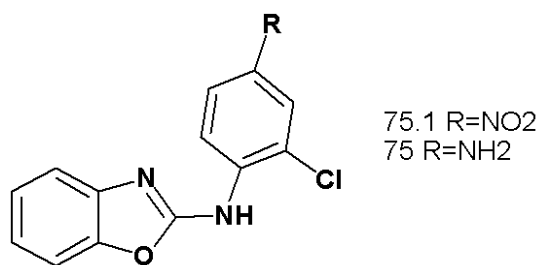
40

## 【 0 1 8 3 】

## 実施例 7 5

本実施例は化合物 7 5 の合成を例示する。

## 【 化 1 1 3 】



実施例 201 の方法により、2 - クロロベンゾオキサゾール (5 g) と 2 - クロロ - 4 - ニトロアニリン (6.1 g) をカップリングさせ、ニトロ化合物 75.1 (2.6 g) を黄色固体で得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-アセトン) δ 9.514 (s, 1H), 9.01 (d, J=9 Hz, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.37 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J= 7.6 Hz, 1H). MS (M-H) 288; (2M-2H+Na) 599.

#### 【 0 1 8 4 】

実施例 32 の方法による還元により、アニリン 75 (93%) を灰色固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-アセトン) δ 8.45 (br s, 1H), 7.796 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.353 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.335 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.191 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.088 (t, J=8 Hz, 1H), 6.846 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.673 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.912 (br s, 2H). MS (M+H) 260.1

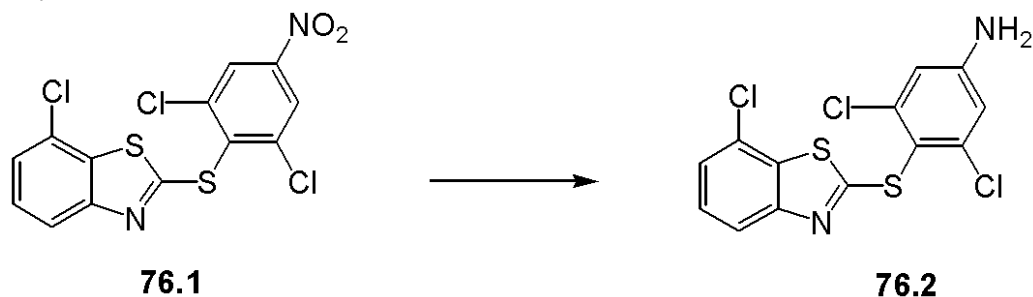
20

#### 【 0 1 8 5 】

##### 実施例 76

本実施例は 76.2 とそれから誘導されたスルホンアミドの合成を例示する。

#### 【 化 1 1 4 】



30

3,5 - ジクロロ - 4 - メルカプトニトロベンゼン (プライスとスティシー、J. Amer. Chem. Soc. 68, 498-500 (1946) の方法で調製) (0.65 g) と 2,7 - ジクロロベンゾチアゾール (73.2) を実施例 73 の方法で反応させ、黄色固体のニトロ誘導体 (76.1) (0.95 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.587 (s, 2H), 7.852 (m, 1H), 7.54 (m 2H). 元素分析:

40

計算値: 39.87 % C, 1.29 % H, 7.15 % N; 実測値: 39.62 % C, 1.21 % H, 7.00 % N.

#### 【 0 1 8 6 】

ニトロ誘導体 (76.1) (0.92 g) を実施例 32 の方法で還元し、フラッシュクロマトグラフィーして、アニリン (76.2) (0.76 g) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.822 (d,  $J=8$  Hz, 1H) 7.509 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.465 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H) 6.882 (s, 2H), 6.529 (br s, 2H). MS (M+H) 361. 元素分析: 計算値: 43.177 % C, 1.95 % H, 7.74 % N; 実測値: 43.10 % C, 2.05 % H, 7.65 % N.

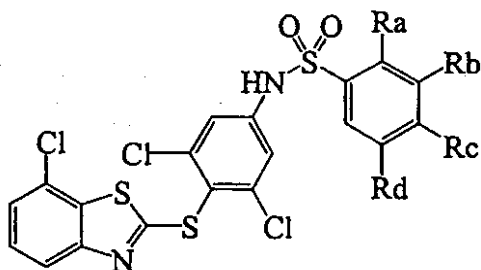
【 0 1 8 7 】

アニリン 7 6 . 2 を種々のスルホニルクロリドと実施例 3 の方法で反応させて、表 1 1 のスルホンアミドを得た。

表 1 1

【 表 1 1 】

10



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
76.3	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	601
76.4	H	H	t-Bu	H	
76.5	Cl	H	Cl	H	567
76.6	Cl	H	H	H	535 (M+H)
76.7	H	H	H	H	
76.8	Cl	H	t-Bu	H	589
76.9	Cl	H	Me	H	547

20

【 0 1 8 8 】

実施例 7 6 . 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.96 (br s, 1H) 8.417 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.209 (s, 2H), 8.013 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.819 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.514 (m, 2 H), 7.411 (s, 2H). 元素分析: 計算値: 39.75 % C, 1.50 % H, 4.64 % N; 実測値: 39.48 % C, 1.73 % H, 4.37 % N. MS (M-H) 601.

30

【 0 1 8 9 】

実施例 7 6 . 4

元素分析: 計算値: M+0.5 H<sub>2</sub>O: 48.72 % C, 3.56 % H, 4.94 % N; 実測値: 48.80 % C, 3.68 % H, 4.78 % N.

40

【 0 1 9 0 】

実施例 7 6 . 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.83 (br s, 1H), 8.212 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.962 (d,  $J=2\text{H}$ , 1H), 7.827 (dd,  $J=6.8$ , 2 Hz, 1H), 7.723 (dd,  $J=8.5$ , 2.1 Hz, 1H), 7.518 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.492 (dd,  $J=7.8$ , 2.0 Hz, 1H), 7.385 (s, 2H). MS (M-H) 567. mp  $216^\circ\text{C}$ . 元素分析 : 計算値 : 39.98% C, 1.59 % H, 4.91 % N; 実測値 : 39.81 %C, 1.59 % H, 4.85 % N.

【 0 1 9 1 】

実施例 7 6 . 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.72 (br s, 1H), 8.222 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.822 (dd,  $J=7.2$ , 2.0 Hz, 1H), 7.730 (d,  $J=4$  Hz, 2H), 7.636 (m, 1H), 7.516 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.490 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.379 (s, 2H). MS (M+H) 535.

10

【 0 1 9 2 】

実施例 7 6 . 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.38 (br s, 1H), 8.906 (d,  $J=8$  Hz, 2H), 7.827 (dd,  $J=7.2$ , 2.0 Hz, 1H), 7.721 (t,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.655 (t,  $J=8$  Hz, 2H), 7.519 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.493 (d,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.412 (s, 2H).

20

【 0 1 9 3 】

実施例 7 6 . 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.70 (1H, s), 8.13 (1H, d, 8.4), 7.80-7.87 (1H, m), 7.63-7.71 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.39 (2H, s). MS (M-H) 589. mp  $131.3^\circ\text{C}$ . 元素分析 : 計算値 : C 46.63, H 3.06, N 4.73; 実測値 : C 48.09, H 3.65, N 4.35

【 0 1 9 4 】

実施例 7 6 . 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.70 (1H, s), 8.07-8.20 (1H, m), 7.80-7.93 (1H, m), 7.35-7.65 (6H, m). MS (M-H) 546.8. mp  $220.9^\circ\text{C}$ .

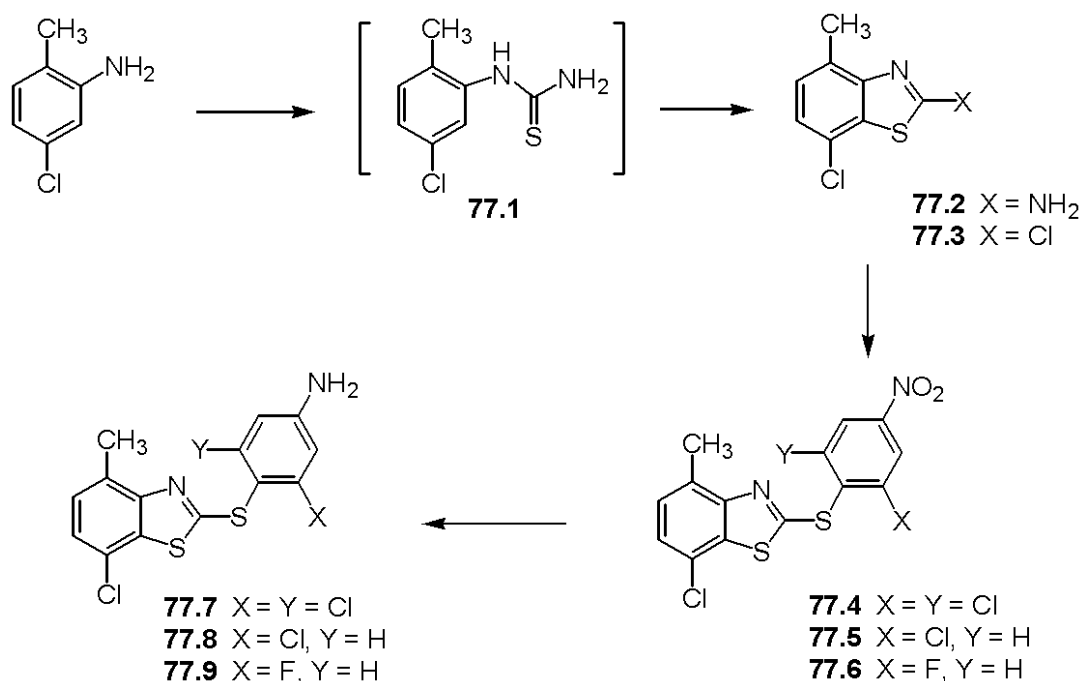
30

【 0 1 9 5 】

実施例 7 7

本実施例はアニリン化合物 7 7 . 7、7 7 . 8 および 7 7 . 9 の合成を例示する。

【 化 1 1 5 】



ウェINSTOCKら(J. Med. Chem. 30: 1166-1176 (1987))の方法の類似の方法において、濃硫酸(8.74 g)を5-クロロ-2-メチルアニリン(25 g)のクロロベンゼン(120 mL)溶液にゆっくりと加え、濃厚なスラリーを得た。粉末NaSCN(18.6 g)を加え、混合物を1時間110 で加熱し、ついで50 に一晩保存した。ヘキサン(300 mL)で希釈後、固体を濾取し、熱水で洗浄し、エチルエーテルで洗浄して、中間体チオウレア 77.1 (15.65 g)を得、これを次の工程に直接用いた。

【0196】

#### 2-アミノ-4-メチル-7-クロロベンゾチアゾール(77.2)の調製

臭素(25.44 g)を 77.1 (15 g)のクロロホルム(110 mL)懸濁液に加え、+10 以下に保った。添加が完了後、反応液を室温まで放置して温め、ついで還流下30分間加熱した。冷却後、橙色固体を濾過して集め、アセトン(100 mL)に懸濁し、これにより残留する色を消失した。固体を濾過して集め、エチルエーテルで洗浄しHBr塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.182 (d, J=8 Hz, 1H), 7.137 (d, J=8 Hz, 1H), 2.40 (s,

3H).

【0197】

塩を水中に95 で懸濁し、そのpHをpH9に0.5N NaOHで調節した。冷却後、固体を濾過して集め、水洗し、エチルエーテル/メチレンクロリドに溶解した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、2-アミノ-4-メチル-7-クロロベンゾチアゾール(77.2)(7.47 g)を白色固体で得た。

MS (M+H) 199. 元素分析: 計算値: 48.36 % C, 3.55 % H, 14.10 % N; 実測値:

48.29 %C, 3.55 % H, 14.01 % N.

【0198】

#### 2,7-ジクロロ-4-メチルベンゾチアゾール(77.3)の調製

500 mL容量の三首フラスコ中、2-アミノ-4-メチル-7-クロロベンゾチアゾール(77.2)(6.37 g)のH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(85%, 213 mL)スラリーに、NaNO<sub>2</sub>(6.87 g)の水溶液(11 mL)を、機械的攪拌下、内部温度<-10 で滴下した。混合物を0 に30分間加温し、ついで再冷却した。スラリーをCuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O(32 g)とNaCl(40 g)の水(128 mL)の冷たい(~-5 )溶液に、激しく機械的攪拌下ゆっく

りと加えた。泡立ちが収まり、室温まで加温後、固体を濾過して集め、水洗した。固体をエーテルに溶解し、いくらかの不溶残渣が残った。エーテル溶液を水と炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機層を濃縮後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(10%メチレンクロリド/ヘキサン)で精製して2-クロロ-4-メチル-7-クロロベンゾチアゾール(77.3)(4.48g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.288 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.231 (dq,  $J=8.0$  Hz, 1H), 2.651 (d,  $J=0.8$  Hz, 3H). 元素分析: 計算値: 44.06 % C, 2.31 % H, 6.42 % N; 実測値: 44.16 % C, 2.34 % H, 6.32 % N.

10

【0199】

77.3(0.65g)を3,5-ジクロロ-4-メルカプトニトロベンゼンと、実施例73の方法でカップリングし、フラッシュクロマトグラフィーして、ニトロ誘導体77.4(0.97g)を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.394 (s, 2H), 7.237 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.209 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 2.621 (s, 3H). MS (M+H) 405

【0200】

77.3(0.7g)を3-クロロ-4-メルカプトニトロベンゼンと、実施例73の方法でカップリングし、ニトロ誘導体77.5(1.02g)を黄色固体で得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.535 (br s, 1H), 8.261 (dd,  $J=8.4$ , 2 Hz, 1H), 8.040 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.496 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.419 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 2.601 (s, 3H). MS (M+H) 371. 元素分析: 計算値: 45.40 % C, 2.18 % H, 7.57 % N; 実測値: 45.25 % C, 2.23 % H, 7.49 % N.

【0201】

77.3(1.12g)を3-フルオロ-4-メルカプトニトロベンゼンと、実施例73の方法でカップリングし、フラッシュクロマトグラフィーして、ニトロ誘導体77.6(SY1904-2)(1.8g)を得た。 $^1\text{H NMR}$

30

【0202】

77.4(0.96g)を2塩化スズと、実施例32の方法で還元して、アニリン77.7(0.84g)を得、これは後の反応に直接に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.352 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.322 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.884 (s, 2H), 6.533 (br s, 2H), 2.565 (s, 3H).

【0203】

77.5(1.13g)を2塩化スズと、実施例32の方法で還元して、アニリン77.8(1.04g)を得、これは後の反応に直接に用いた。

40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.543 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.329 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.301 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 6.889 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.663 (dd,  $J=8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 6.231 (br s, 2H), 2.557 (s, 3H). MS (M+H) 341. 元素分析: 計算値: M+0.25  $\text{H}_2\text{O}$ : 48.63 % C, 3.06 % H, 8.10 % N; 実測値: 48.67 % C, 3.06 % H, 7.96 % N.

【0204】

77.6(1.75g)を2塩化スズと、実施例32の方法で還元し、クロマトグラフィーしてアニリン77.9(1.2g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7.43 (1H, t, 8.3), 7.30-7.37 (2H, m), 6.53-6.58 (2H, m), 6.28 (2H, s).

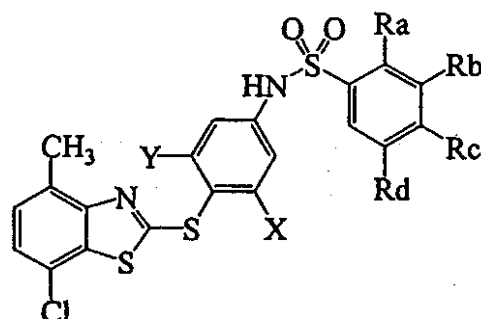
【 0 2 0 5 】

実施例 7 8

アニリン化合物 7 7 . 7、7 7 . 8 または 7 7 . 9 を実施例 3 の方法で、種々のスルホニルクロリドと処理して、表 1 2 のスルホンアミドを得た。

表 1 2

【 表 1 2 】



	X	Y	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
78.1	Cl	Cl	Cl	H	Cl	H	581
78.2	Cl	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	615
78.3	Cl	Cl	Cl	H	Cl	Me	595
78.4	Cl	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	581
78.5	Cl	H	Cl	H	Cl	H	565
78.6	F	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	565
78.7	F	H	Cl	H	Cl	H	531

【 0 2 0 6 】

実施例 7 8 . 1

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.813 (br s, 1H), 8.208 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.951 (d, J=2 Hz, 1H), 7.716 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H), 7.396 (s, 2H), 7.377 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.334 (d, J=8 Hz, 1H), 2.516 (s, 3H). MS (M-H) 581. 元素分析: 計算値: M+ H<sub>2</sub>O: 39.85 % C, 2.17 % H, 4.65 % N; 実測値: 40.10 %C, 1.89 % H, 4.57 % N.

【 0 2 0 7 】

実施例 7 8 . 2

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.975 (br s, 1H), 8.416 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.205 (br s, 1H), 8.012 (d, J=8 Hz, 1H), 7.423 (s, 2H), 7.376 (d, J=8 Hz, 1H), 7.332 (d, J=8 Hz, 1H), 2.512 (s, 3H). MS (M-H) 615. 元素分析: 計算値: 40.79 % C, 1.79 % H, 4.53 % N; 実測値: 41.05 %C, 1.86 % H, 4.57 % N.

【 0 2 0 8 】

実施例 7 8 . 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.748 (s, 1H), 8.233 (s, 1H), 7.880 (s, 1H), 7.407 (s, 2H), 7.370 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.330 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 2.408 (s, 3H). MS (M-H) 595. 元素分析: 計算値: 42.12 % C, 2.19 % H, 4.68 % N; 実測値: 41.84 % C, 2.23 % H, 4.51 % N.

【 0 2 0 9 】

実施例 7 8 . 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.73 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.19 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.23-7.40 (3H, m). MS (M-H) 580.8 (M-H). mp 189.0°C.

10

【 0 2 1 0 】

実施例 7 8 . 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.57 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 7.30-7.38 (2H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=8.6, 2.4$  Hz). MS (M-H) 546.9. mp 218.1°C.

【 0 2 1 1 】

実施例 7 8 . 6

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  8.04 (1H, d, 8.3), 8.18 (1H, s), 7.99 (1H, d, 8.3), 7.80 (1H, t, 8.3), 7.30-7.40 (2H, m), 7.10-7.22 (2H, m). MS (M-H) 565.0. mp 221.2°C. 元素分析: 計算値: C 44.45, H 2.13, N 4.94; 実測値: C 44.01, H 2.18, N 4.67.

20

【 0 2 1 2 】

実施例 7 8 . 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.60 (1H, s), 8.18 (1H, d, 8.6), 7.91 (1H, d, 2.0), 7.79 (1H, t, 8.4), 7.69 (1H, dd, 8.6, 2.1), 7.30-7.40 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m). MS (M-H) 530.9. mp 230.4°C. 元素分析: 計算値: C 44.99, H 2.27, N 5.25; 実測値: C 44.49, H 2.26, N 5.08.

30

【 0 2 1 3 】

実施例 7 9

本実施例は化合物 7 9 . 1 ~ 7 9 . 7 の合成を例示する。

5 - クロロ - 2 - メルカプトベンゾチアゾール(アクロス)(2 g)、KOH(630 mg)の水(8 mL)溶液に100 で3,4 - ジクロロニトロベンゼン(1.88 g)のn - プロパノール(24 mL)溶液を加えた。混合物を還流下72時間加熱した。冷却後、固体を濾過して集め、水洗した。固体を真空乾燥し、ニトロ誘導体 7 9 . 1 (2.25 g)を黄色固体で得、これを次の工程に直接用いた。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.54 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.6, 2.4$  Hz, 1H), 8.123 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.533 (dd,  $J=8.6, 2.1$ ).

【 0 2 1 4 】

7 9 . 1 (2.2 g)を2塩化スズと実施例 3 2の方法で還元して、精製後、アニリン(7 9 . 2)(1.2 g)を得、これを直接に次の工程に用いた。

50

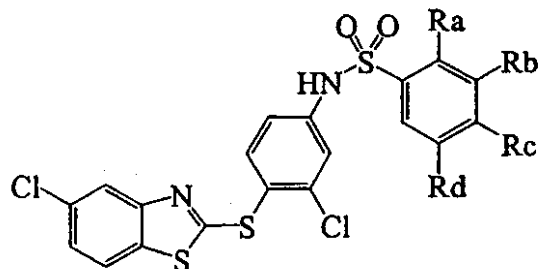
$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.891 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.537 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.371 (dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz, 1H), 6.877 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.651 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 6.203 (s, 2H). MS (M+H) 327

【 0 2 1 5 】

アニリン 79.2 を実施例 3 の方法で、種々のスルホニルクロリドと処理して表 13 のスルホンアミドを得た。

表 13

【 表 1 3 】



	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
79.3	Cl	H	Cl	Me	547
79.4	Cl	H	Cl	H	533 (M+H)
79.5	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	567
79.6	H	Cl	Cl	H	533
79.7	Me	H	Cl	Me	527

【 0 2 1 6 】

実施例 79.3

$^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  11.52 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.84-8.00 (4H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 2.41 (3H, s). MS (M-H) 546.8. mp 203.7°C.

【 0 2 1 7 】

実施例 79.4

$^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  11.57 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.90-7.98 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.37-7.43 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=8.8$  Hz). MS (M+H) 532.8. mp 174.7°C.

【 0 2 1 8 】

実施例 79.5

$^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  8.38 (1H, d, 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.42 (2H, s), 7.23 (1H, d,  $J=8.6$  Hz). MS (M-H) 566.9. mp 158.8°C.

【 0 2 1 9 】

実施例 79.6

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  11.25 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 7.80-7.96 (5H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m). MS (M-H) 532.8. mp 201.2°C.

【 0 2 2 0 】

実施例 7 9 . 7

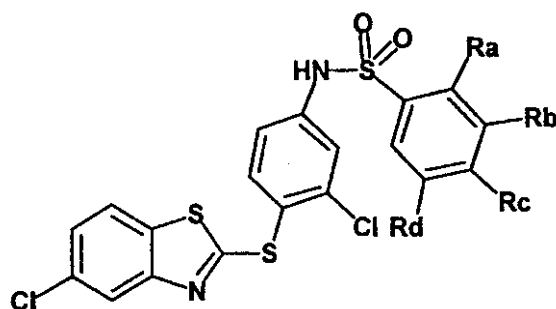
$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  11.30 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.90-7.98 (2H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.35-7.44 (2H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.37 (3H, s). mp 205.1 °C.

10

【 0 2 2 1 】

表 1 4

【 表 1 4 】



20

	Ra	Rb	Rc	Rd	m/e (M-H)
79.3	Cl	H	Cl	Me	547
79.4	Cl	H	Cl	H	533 (M+H)
79.5	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	567
79.6	H	Cl	Cl	H	533
79.7	Me	H	Cl	Me	527
79.8	Cl	H	Me	H	513
79.9	Cl	H	t-Bu	H	555

30

【 0 2 2 2 】

実施例 7 9 . 8

$^1\text{H NMR} (d_6\text{-DMSO}) \delta$  11.43 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.57 (1H, s), 7.37-7.47 (3H, m), 7.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 2.38 (3H, s). MS (M-H) 512.9. mp 201.0°C. 元素分析: 計算値: C 46.56, H 2.54, N 5.43; 実測値: C 46.93, H 2.58, N 5.40.

40

【 0 2 2 3 】

実施例 7 9 . 9

$^1\text{H NMR} (d_6\text{-DMSO}) \delta$  11.44 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz), 1.29 (9H, s). MS (M-H) 554.9. mp 177.8°C. 元素分析: 計算値: C 49.51, H 3.43, N 5.02; 実測値: C 49.67, H 3.44, N 4.97.

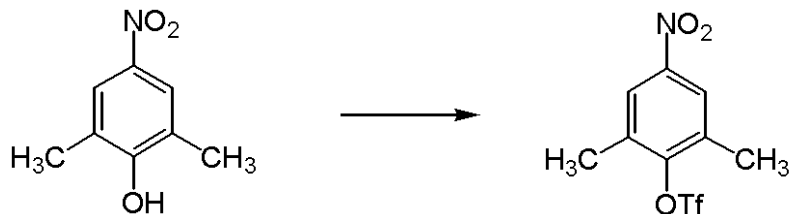
50

【 0 2 2 4 】

## 実施例 8 0

本実施例は化合物 8 0 . 4 の合成を例示する。

【 化 1 1 6 】



10

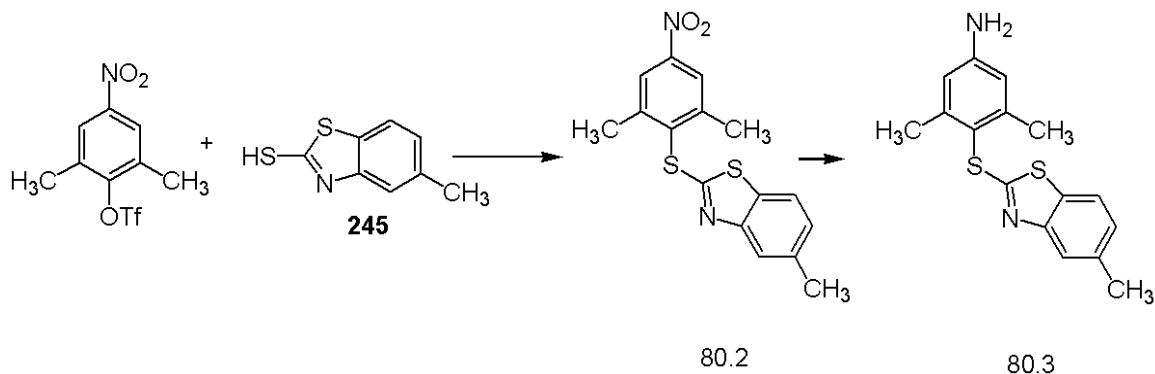
## 80.1

2,6-ジメチル-4-ニトロフェノール(4.93 g、29.5ミリモル)を無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mL)に懸濁した。ヒューニツヒ塩基(12.4 mL、70ミリモル)を加え、均質の暗赤色溶液を得た。反応混合物を $-15^\circ\text{C}$ まで冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(10 g、35ミリモル)をゆっくりと加えた。非常に暗色の反応混合物を $-15^\circ\text{C}$ で15分間攪拌し、ついで3N HCl(100 mL)に注いだ。各層を分離し、水層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (150 mL  $\times$  1)で抽出した。集めた有機層を飽和食塩水(50 mL  $\times$  1)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮して暗赤色油状物を得た。この油状物をシリカゲル(2 cm プラグ、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1で溶出)濾過し、濃縮して橙色油状物を得、これをヘキサン(10 mL)で希釈し、生成物が結晶化するまで室温下放置した。結晶を集め、真空乾燥した。母液を濃縮し、ついで $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)とヘキサン(25 mL)で希釈し、結晶化完了するまで放置した。第二の収量物を濾過して集め、真空乾燥した。2回分の収獲を集めと、トリフレート 8 0 . 1 (7.87 g)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 2H); 2.50 (s, 6H).

【 化 1 1 7 】



30

【 0 2 2 5 】

5-メチル-2-メルカプトベンゾチアゾール(1.45 g、8ミリモル)を無水THF(3.5 mL)に懸濁した。カリウムt-ブトキシド(7.35 mL、1.0N THF溶液)を一気に加えた。メルカプトベンゾチアゾールカリウム塩の非常に濃厚な沈澱物を、DMF(1 mL)を加えて溶解した。トリフレート 8 0 . 1 (2 g、6.7ミリモル)をDMF(1 mL)に溶解し、反応混合物に加え、これを $50^\circ\text{C}$ で16時間加温した。反応混合物を脱イオン水(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(2  $\times$  50 mL)で抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥、濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン：酢酸エチル = 19 : 1 ~ 4 : 1)で精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮し、残渣を熱ヘキサン：酢酸エチルで再結晶した。濾過し、乾燥して、明黄色結晶のS-アリール化合物 8 0 . 2 (0.90 g)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.12 (s, 2H); 7.68 (d, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.17 (d, 1H); 2.60 (s, 6H); 2.42 (s, 3H). MS (M+H) 331.1

【 0 2 2 6 】

8 0 . 2 ( 0 . 8 8 g ) を実施例 3 2 の方法で還元して、固体のアニン 8 0 . 3 ( 0 . 4 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.723 (m, 1H), 7.598 (s, 1H), 7.122 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.706 (s, 2H), 5.304 (br, 2H), 2.399 (s, 3H), 2.338 (s, 6H)

10

【 0 2 2 7 】

8 0 . 3 ( 4 0 0 m g ) を実施例 3 の方法でスルホン化して、8 0 . 4 ( 表 1 5 ) ( 0 . 3 6 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  11.284 (s, 1H), 8.369 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.170 (s, 1H), 7.969 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.676 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.591 (s, 1H), 7.126 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.056 (s, 2H), 2.372 (s, 3H), 2.326 (s, 6H). MS (M+H) 543

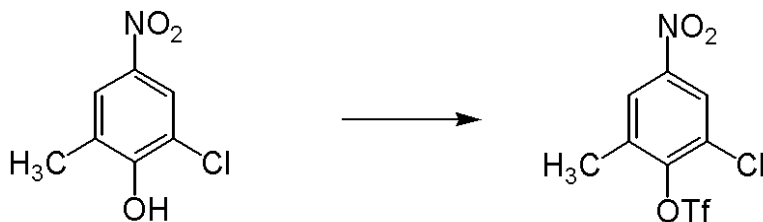
【 0 2 2 8 】

#### 実施例 8 1

20

本実施例は化合物 8 1 . 4 の合成を例示する。

【 化 1 1 8 】



#### 81.1

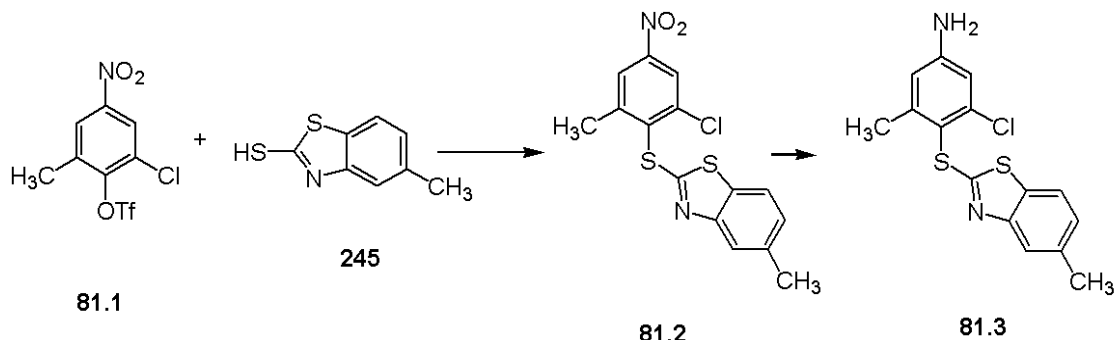
30

2 - クロロ - 6 - メチル - 4 - ニトロフェノール ( 2 . 5 g 、 1 3 . 3 ミリモル ) を実施例 8 0 の方法を用いてトリフレート 8 1 . 1 に変換した。トリフレート 8 1 . 1 は油状物で、再結晶できなかった。トリフレート 8 1 . 1 ( 4 . 0 g ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8.24 (d, 1H); 8.77 (d, 1H); 2.56 (s, 3H).

【 0 2 2 9 】

【 化 1 1 9 】



40

5 - メチル - 2 - メルカプトチアゾール ( 1 . 3 6 g 、 7 . 5 ミリモル ) およびトリフレート 8 1 . 1 ( 2 g 、 6 . 2 6 ミリモル ) を実施例 8 0 の方法で反応させた。S - アリール化合物 8 1 . 2 ( 1 . 2 g ) を明黄色結晶で得た。この生成物は未知の構造のささいな量の汚染物

50

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN) δ 8.28 (d, 1H); 8.14 (d, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 2.68 (s, 3H); 2.45 (s, 3H). MS (M+H) 351.

81.2 (0.88 g) を実施例 32 の方法で還元することにより、81.3 (0.4 g) を固体で得た。

10

8 1.3 を実施例 3 の方法でスルホニル化することにより、8 1.4 (表 1 5 参照)を得た。

20

## 实施例 8 2

本実施例は化合物 8 2 . 3 の合成を例示する。

【化 1 2 0】



5 - クロロ - 2 - メルカプトベンゾチアゾール (202 mg、1 ミリモル) およびトリフレート 80.1 (270 mg、0.9 ミリモル) を実施例 80 の方法で反応させた。S - アリール化合物 82.1 を淡黄色固体として得た (203 mg)。

40

82.1 (0.7 g) を実施例 32 の方法で還元することにより、アニリン 82.2 (0.62 g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 7.884 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.846 (d, J=2 Hz, 1H), 7.329 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H), 6.495 (s, 2H), 5.669 (s, 2H), 2.283 (s, 3H). MS (M+H) 321

8 2 . 2 を実施例 3 の方法でスルホニル化することにより、8 2 . 3 (表 1 5 参照)を得た。

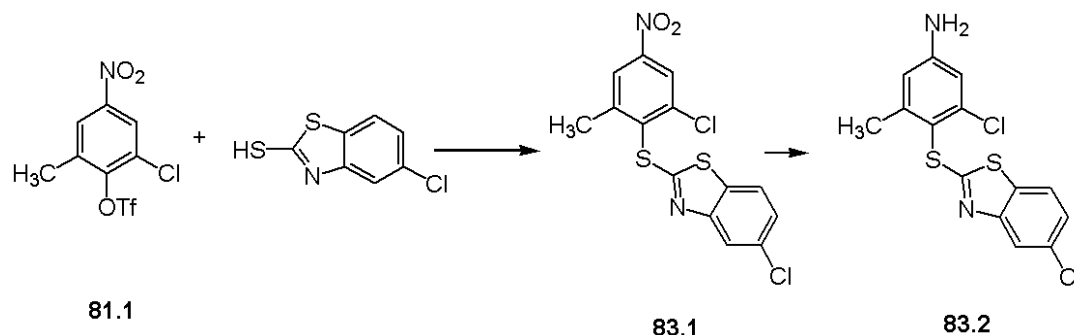
$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.304 (s, 1H), 8.377 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.180 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.980 (br d,  $J=8.4$ , 1H), 7.874 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.866 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.365 (dd,  $J=8.4$ , 2 Hz, 1H), 7.068 (br s, 2H), 2.341 (s, 3H). MS (M-H) 561

【 0 2 3 5 】

### 実施例 8 3

本実施例は化合物 8 3 . 3 の合成を例示する。

【 化 1 2 1 】



5 - クロロ - 2 - メルカプトベンゾチアゾール (0.76 g、3.75 ミリモル) とトリフレート 8 1 . 1 (1.0 g、3.44 ミリモル) を実施例 8 0 の方法で反応させた。S - アリール化合物 8 3 . 1 を淡黄色固体で得た (0.83 g)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 2.71 (s, 3H). MS (M+H) 371

【 0 2 3 6 】

8 3 . 1 (0.8 g) を実施例 3 2 の方法で還元することにより、アニリン 8 3 . 2 (0.47 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.918 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.874 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.356 (dd,  $J=8.4$ , 2 Hz, 1H), 6.745 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.600 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.089 (br s, 2H), 2.336 (s, 3H). MS (M+H) 341.

【 0 2 3 7 】

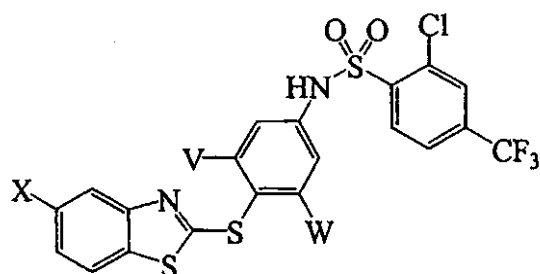
8 3 . 2 を実施例 3 の方法でスルホニル化することにより、8 3 . 3 (表 1 5 参照) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.647 (s, 1H), 8.407 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.213 (br s, 1H), 8.008 (br d,  $J=8.4$ , 1H), 7.910 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.396 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.290 (br s, 1H), 7.188 (br s, 1H), 2.416 (s, 3H). MS (M-H) 581.

【 0 2 3 8 】

### 表 1 5

【 表 1 5 】



	X	V	W	m/e (M-H)
80.4	Me	Me	Me	543 (M+H)
81.4	Me	Me	Cl	
82.3	Cl	Me	Me	561
83.3	Cl	Me	Cl	581
84.3	Cl	H	Me	547

10

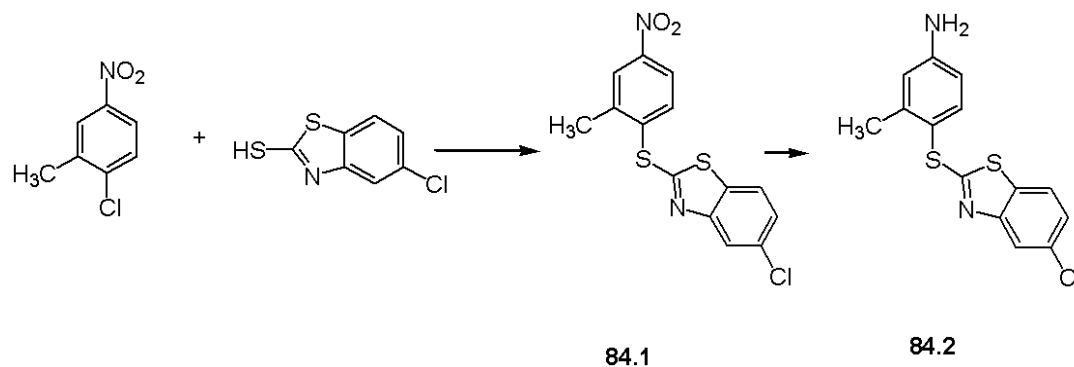
【 0 2 3 9 】

## 実施例 8 4

本実施例は化合物 8 4 . 3 の合成を例示する。

20

【 化 1 2 2 】



30

水素化ナトリウム(1 g、油中 60%)を 5 - クロロ - 2 - メルカプトベンゾチアゾール(5.4 g)の DMF (50 mL)溶液に加えた。ガス発生が収まった後、2 - クロロ - 5 - ニトロトルエンの DMF 溶液を加え、混合物を 60 で 2 日間加熱した。冷却後、溶液を濾過した。濾液を水で希釈し、エチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮して褐色油状物を得、これをヘキサンと処理して固体状の沈澱物を得、ついでこれを濾取して 8 4 . 1 (0.624 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.372 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.171 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.027 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.003 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.988 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.454 (dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz, 1H), 2.553 (s, 3H).

40

【 0 2 4 0 】

8 4 . 1 (0.6 g)を実施例 3 2 の方法で  $\text{SnCl}_2$  と還元し、クロマトグラフィー処理して固体状の 8 4 . 2 (0.48 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.899 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.853 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.345 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.336 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 6.631 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 6.531 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 5.766 (br s, 2H). MS (M+Na) 329

50

【 0 2 4 1 】

8 4 . 2 ( 0 . 4 g ) を実施例 3 の方法でスルホニル化することにより、8 4 . 3 ( 0 . 6 6 g ) (表 1 5 参照) を泡状物で得た。

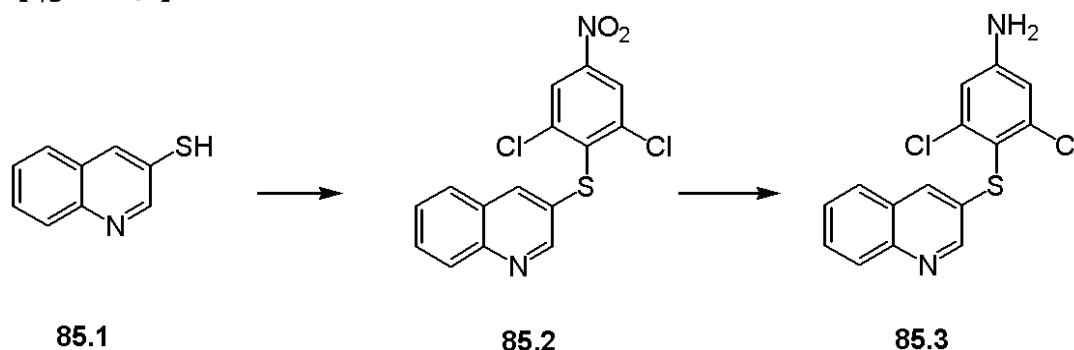
$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.376 (s, 1H), 8.355 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.180 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 7.983 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.893 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.656 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.377 (dd,  $J=8.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.211 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H), 7.108 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 2.334 (s, 3H). MS (M-H) 547

【 0 2 4 2 】

## 実施例 8 5

本実施例は化合物 8 5 . 3 の合成を例示する。

【 化 1 2 3 】



化合物 8 5 . 1 をアルパートおよびバーリン(J. Chem. Soc. 2384-2396 (1959)の公開された方法の修正法により合成した。3 - アミノキノリン(1 5 . 0 g、1 0 5 ミリモル)を 1 0 N H C l ( 4 0 m L )、氷(2 1 g)および水(1 0 0 m L)の混合物に 0 ~ 5 で懸濁し、ついで亜硝酸ナトリウム(7 . 6 g、1 1 0 ミリモル)をゆっくりと加えた。混合物を少量ずつエチルキサントゲン酸カリウム(2 0 . 8 g、1 2 5 ミリモル)の水(6 0 m L)溶液に 4 5 で加えた。混合物を冷却前に 1 時間加熱し、ついでエーテルで抽出した。エーテル溶液を 2 N N a O H 水溶液、水、および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を除いて褐色油状物(1 5 g)を得、これをエタノール(1 5 0 m L)に溶解し、K O H ( 2 5 g ) と窒素雰囲気下一晩還流した。エタノール溶媒を真空除去し、残渣を水とエーテルで分配した。エーテル溶液を除いた。水層を  $\text{pH} \sim 4$  の酸性とし、エーテルで抽出した。ついでエーテル溶液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、真空濃縮して粗生成物(7 . 5 g)を褐色油状物で得た。続くフラッシュクロマトグラフィー(0 % ~ 5 % ~ 1 0 % 酢酸エチル/ジクロロメタンで溶出)して 3 - メルカプトキノリン(8 5 . 1)(5 . 3 5 g、3 2 % 収率)を固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  9.02 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.95-8.05 (2H, m), 7.75-8.02 (1H, m), 7.60-7.67 (1H, m).

【 0 2 4 3 】

エタノール(1 0 0 m L)中に溶解した 3 - メルカプトキノリン(8 5 . 1)(1 . 1 8 g、7 . 3 3 ミリモル)および 1, 2, 3 - クロロ - 5 - ニトロベンゼン(1 . 6 6 g、7 . 3 3 ミリモル)の混合物に、t - B u O K ( 7 . 5 m L、1 M)の T H F 溶液を加えた。混合物を 8 0 に一晩加熱し、冷却した。エタノール溶媒を除去後、混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機溶液を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(1 0 % ヘキサン/ジクロロメタンで溶出)して 8 5 . 2 (1 . 8 0 g、7 0 % 収率)を黄色油状物で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.75 (1H, d,  $J=2.3$ ), 8.51 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m).

【 0 2 4 4 】

8 5 . 2 ( 1 . 8 0 g、 5 . 1 ミリモル) の酢酸エチル溶液 ( 1 0 0 m L ) と塩化スズ ( I I ) 2 水和物 ( 6 . 8 8 g、 3 0 ミリモル) を一晚還流し、冷却した。溶液を 1 N N a O H 溶液 ( 4 0 0 m L ) に注ぎ、 3 0 分間攪拌後、混合物を分離した。有機溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、および食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を濾過し、真空濃縮した。残渣をジクロロメタン ( 1 0 m L ) と混合し、超音波分解した。続いて真空濾過することにより、アニリン 8 5 . 3 ( 1 . 3 5 g、 8 2 % 収率) をオフホワイト固体で得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.61 (1H, d,  $J=2.4$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.54-7.60 (1H, m). mp 213.2 °C.

【 0 2 4 5 】

実施例 8 6

本実施例は化合物 8 6 (表 1 6 参照) の合成を例示する。

20

アニリン 8 5 . 3 ( 2 5 0 m g、 0 . 7 8 ミリモル) と 2 - クロロベンゼンスルホニルクロリド ( 3 3 9 m g、 1 . 6 0 ミリモル) を T H F ( 5 m L ) とジクロロメタン ( 5 m L ) の混液に溶解した。該溶液にピリジン ( 0 . 1 8 5 m L、 2 . 3 4 ミリモル) と触媒量の D M A P を加えた。溶液を 5 0 ° で加熱してジクロロメタンを留去し、ついで T H F を減圧留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 2 . 5 % 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶出) してスルホンアミド 8 6 ( 3 0 2 m g、 7 8 % ) をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  11.58 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.83-8.00 (3H, m), 7.67-7.75 (3H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.31 (2H, s). MS (M+H) 494.9. mp: 219.6 °C. 元素分析: 計算値: C 50.87, H 2.64, N 5.65; 実測値: C 50.86, H 2.62, N 5.52.

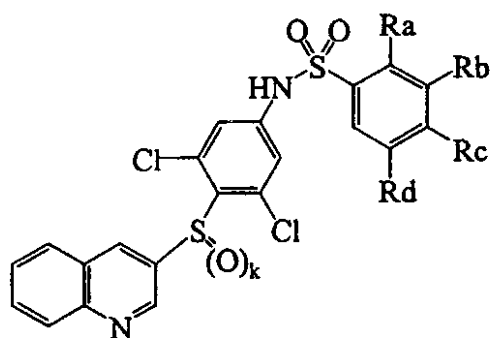
30

【 0 2 4 6 】

表 1 6 の化合物を実施例 8 6 の方法で、化合物 8 4 . 3 および対応するアリールスルホニルクロリドから合成した。

表 1 6

【 表 1 6 】



	k	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	R <sub>d</sub>	m/e (M+H)
86	0	Cl	H	H	H	495
87.1	0	Cl	H	Cl	H	529
87.2	0	H	H	H	H	461
87.3	0	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	561 (M-H)
88.1	1	Cl	H	H	H	511
88.2	1	Cl	H	Cl	H	543 (M-H)
88.3	1	H	H	H	H	477

【 0 2 4 7 】

実施例 8 7

実施例 8 7 . 1

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 11.66 (1H, broad), 8.63 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85-8.00 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.57-7.62 (1H, m), 7.32 (2H, s).

MS (M+H) 529.0. mp 214.0 °C. 元素分析 : 理論値 : C 47.56, H 2.28, N 5.28;

実測値 : C 47.30, H 2.36, N 5.37.

【 0 2 4 8 】

実施例 8 7 . 2

<sup>1</sup>H NMR(DMSO): δ 11.22 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.82-7.98 (5H, m), 7.57-7.75 (5H, m), 7.34 (2H, s). MS (M+H) 461.0. mp 246.8 °C.

元素分析 : 理論値 : C 54.67, H 3.06, N 6.07; 実測値 : C 54.71, H 3.05, N 5.94.

【 0 2 4 9 】

実施例 8 7 . 3

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 11.70-12.00 (1H, broad), 8.60-8.67 (1H, m), 8.35-8.43 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m), 7.56-8.06 (6H, m), 7.32-7.38 (2H, m). MS (M-H) 560.9. mp: 225.1 °C. 元素分析 : 理論値 : C 46.86, H 2.15, N 4.97; 実測値 : C 47.01, H 2.26, N 4.98.

【 0 2 5 0 】

実施例 8 8

スルホキドへのスルファ - 酸化の一般的方法

実施例 8 6 または 8 7 ( 0 . 2 ミリモル ) のナフチルチオエーテルをジクロロメタン ( 1 0 m L ) とメタノール ( 5 m L ) の混合溶媒に溶解した。溶液に m C P B A ( 1 2 0 m g 、 0 . 7

10

20

30

40

50

ミリモル、77%純度)を20分間隔で6回に分けて加えた。ついで、溶液を5%チオ硫酸ナトリウム溶液、1%炭酸水素ナトリウム溶液、および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(5%~30%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製して対応するスルホキシドを得た。

【0251】

実施例 88.1

$^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  11.75 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.15-8.20 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.85-7.91 (1H, m), 7.67-7.75 (3H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.17 (2H, s). MS (M+H) 511. mp 239.5 °C (分解).

10

元素分析: 理論値: C 49.28, H 2.56, N 5.47; 実測値: C 49.30, H 2.63, N 5.37.

【0252】

実施例 88.2

$^1\text{H}$  NMR(DMSO):  $\delta$  11.5-12.0 (broad), 8.83 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.15-8.20 (2H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.85-7.92 (2H, m), 7.55-7.75 (2H, m), 7.17 (2H, s). MS (M-H) 542.9. mp: 234.4. 元素分析: 理論値: C 46.17, H 2.21, N 5.13;

20

実測値: C 45.97, H 2.26, N 4.92.

【0253】

実施例 88.3

$^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  11.43 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.82-7.90 (3H, m), 7.58-7.74 (4H, m), 7.21 (2H, s).

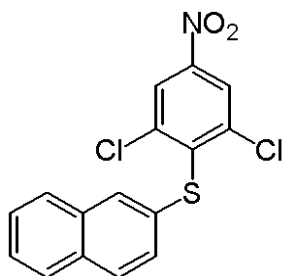
MS (M+H) 476.9. mp 261.8 °C (分解). 元素分析: 理論値: C

52.83, H 2.96, N 5.87; 実測値: C 52.71, H 3.05, N 5.71.

【0254】

実施例 89

【化124】



30

40

2-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェニルスルファニル)ナフタレン(89)

2-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェニルスルファニル)ナフタレンを、3,4,5-トリクロロニトロベンゼン(アクロス)およびナフタレン-2-チオール(アボカド)から、実施例1と同様にして、DMFの代わりにDMSOを用いて、100%の収率で合成した。

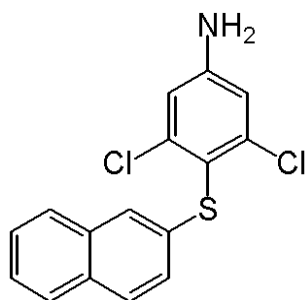
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 2H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.85-7.8 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.25 (dd,  $J = 8.7$ , 2.0 Hz, 1H).

【0255】

50

## 実施例 9 0

## 【化 1 2 5】



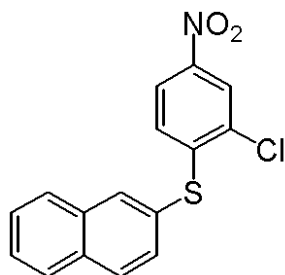
3,5-ジクロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(90)  
 2-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェニルスルファニル)ナフタレン(89)(774 mg、  
 2.2ミリモル)の0.1 M 酢酸エチル溶液に、塩化スズ(II)2水和物(2.49 g、1  
 1.05ミリモル、アルドリッチ)を加えた。得られた混合物を2時間還流し、粗反応混合  
 物を常温まで冷却し、過剰の2 M NaOH水溶液を加え、15分間攪拌した。固体状の  
 スズ塩が溶液から沈澱し、それをセライトパッドで濾別し、酢酸エチル(200 mL)で洗  
 浄した。有機層を食塩水(200 mL)で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、ついで真空濃縮  
 して90(592 mg、84%)を得、これをさらに精製することなく用いた。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88-7.82 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75  
 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.21 (s,  
 2H). MS (M-H) 318.

## 【0 2 5 6】

## 実施例 9 1

## 【化 1 2 6】



2-(2-クロロ-4-ニトロフェニルスルファニル)ナフタレン(91)  
 2-(2-クロロ-4-ニトロフェニルスルファニル)ナフタレンを3-クロロ-4-フル  
 オロニトロベンゼン(アルドリッチ)とナフタレン-2-チオール(アボカド)から、実施例  
 89の方法と同様にして100%の収率で合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.4-8.34 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09-  
 8.0 (m, 3H), 7.72-7.6 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H).

## 【0 2 5 7】

## 実施例 9 2

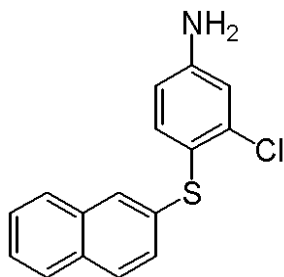
## 【化 1 2 7】

10

20

30

40



3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン

3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン(92)を、2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ナフタレン(91)から、実施例90と同様の方法で97%の収率で合成した。

10

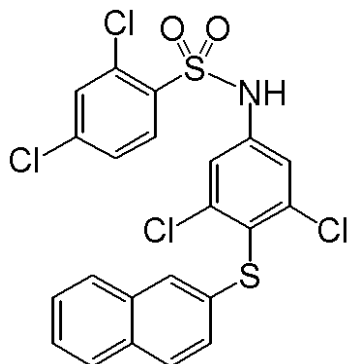
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88-7.8 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.5-7.42 (m, 3H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.6 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H). MS (M+H) 286

【0258】

実施例93

【化128】

20



30

2,4 - ジクロロ - N - [3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(93)

3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン(90)(153 mg、0.48ミリモル)の0.4 M THF溶液にピリジン(0.19 mL、2.4ミリモル、アルドリッチ)について2,4 - ジクロロベンゼンスルホンクロリド(129 mg、0.53ミリモル、メイブリッジ)を加えた。得られた混合物を6日間攪拌した。1 M HCl水溶液(20 mL)を加え、粗反応混合物を酢酸エチル(20 mL  $\times$  3)で抽出した。有機層を集め、食塩水(20 mL)で一度洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、ついで減圧濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー(5 ~ 15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)で精製して93(125 mg、49%)を白色固体で得た。

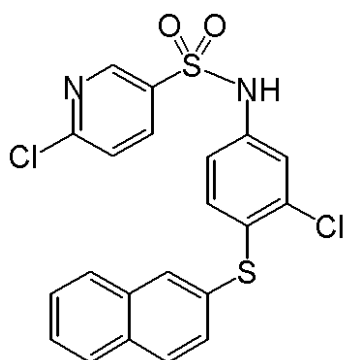
40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.6 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.1 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.32 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.1 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H). MS (M-H) 526

【0259】

実施例94

【化129】



10

6 - クロロピリジン - 3 - スルホン酸[3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]アミド(94)

3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン(90)(150 mg、0.53ミリモル)の0.35 M THF溶液にピリジン(アルドリッチ、0.21 mL、2.63ミリモル)、ついで6 - クロロピリジン - 3 - スルホンクロリド(Qorpark、122 mg、0.58ミリモル)を加えた。得られた混合物を15時間攪拌した。1 M HCl水溶液(20 mL)を加え、粗反応混合物をEtOAc(50 mL)で3回抽出した。有機層を集め、食塩水(100 mL)で二回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、真空濃縮した。固体をクロマトグラフィー(5 ~ 15 % 酢酸エチル / ヘキサン)で精製して94(140 mg、58%)を淡黄色固体で得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$

= 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.59-

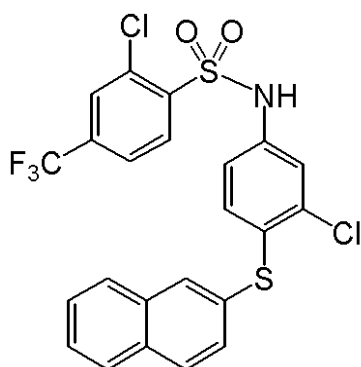
7.52 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H).

MS (M-H)

【0260】

実施例 95

【化130】



30

2 - クロロ - N - [3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(95)

40

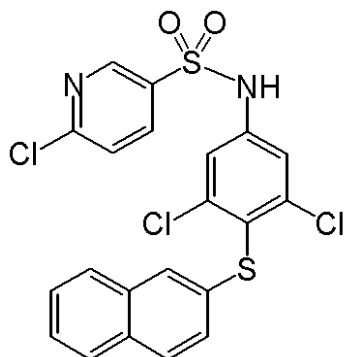
標記化合物を実施例94の方法を用い、3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン(150 mg、0.53ミリモル)、ピリジン(アルドリッチ、0.21 mL、2.63ミリモル)および2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリド(メイブリッジ、162 mg、0.58ミリモル)のTHFから合成した。標記化合物(95)(250 mg、90%)を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.30 (s, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.97-7.84 (m, 3H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.32 (dd,  $J = 8.6$ , 1.9 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.6$ , 2.3 Hz, 1H). MS (M-H) 526

【 0 2 6 1 】

実施例 9 6

【 化 1 3 1 】



10

6 - クロロピリジン - 3 - スルホン酸 [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]アミド ( 9 6 )

20

標記化合物を実施例 9 4 の方法を用い、3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン ( 9 0 ) ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 7 ミリモル ) 、ピリジン (アルドリッチ、0 . 1 9 m L 、 2 . 3 4 ミリモル) および 6 - クロロピリジン - 3 - スルフォニルクロリド (Q o r p a r k 、 1 0 9 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) 、 T H F から合成した。 9 6 ( 1 3 0 m g 、 5 6 % ) を黄色固体で得た。

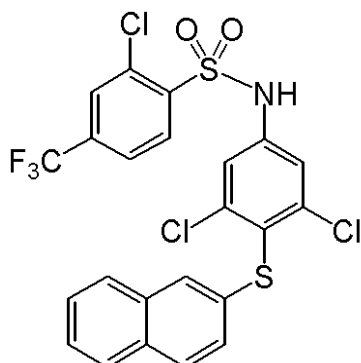
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{DMSO-d}_6$  )  $\delta$  11.40 (br s, 1H), 8.88 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.76 (d,  $J = 9.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.14 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H). MS (M-H) 493

30

【 0 2 6 2 】

実施例 9 7

【 化 1 3 2 】



40

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 9 7 )

標記化合物を実施例 9 4 の方法を用い、3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン ( 9 0 ) ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 7 ミリモル ) 、ピリジン (アルドリッチ、0 . 1 9 m L 、 2 . 3 4 ミリモル) と 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (メイブリッジ、1 4 4 m g 、 0 . 5 2 ミリモル) 、 T H F から合成し

50

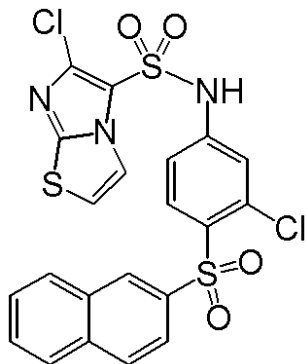
た。97(137mg、52%)を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H). MS (M-H) 560

【0263】

#### 実施例 98

【化133】



6-クロロ-イミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-スルホン酸[3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニル]アミド(98) 20

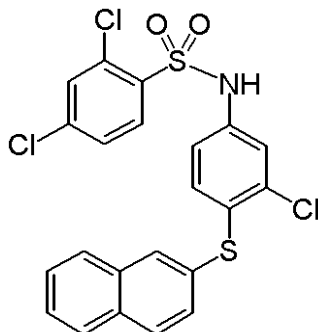
標記化合物を実施例94の方法を用い、3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(92)(150mg、0.53ミリモル)、ピリジン(アルドリッチ、0.21mL、2.63ミリモル)と6-クロロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-スルホニルクロリド(メイブリッジ、149mg、0.58ミリモル)、THFから合成した。98(172mg、65%)を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.26 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H). MS (M-H) 504

【0264】

#### 実施例 99

【化134】



2,4-ジクロロ-N-[3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(99)

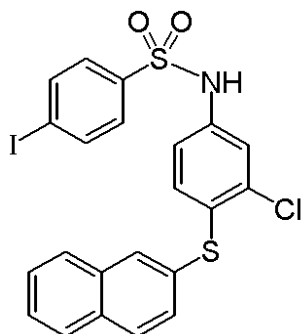
2,4-ジクロロ-N-[3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミドを、3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニルアミン(92)と2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(メイブリッジ)から、実施例93と同様の方法で67%の収率で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.1 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.95-7.88(m, 3H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.65 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.31 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H). MS (M-H) 492

【 0 2 6 5 】

実施例 1 0 0

【 化 1 3 5 】



N - [ 3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル ] - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド ( 1 0 0 )

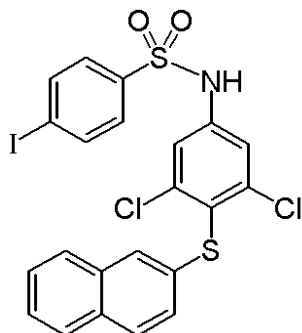
標記化合物を実施例 9 4 の方法と同様にして、3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン ( 9 2 ) ( 1 5 0 m g 、 0 . 5 3 ミリモル )、ピリジン (アルドリッチ、0 . 2 1 m L 、 2 . 6 3 ミリモル) および 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (アクロス、1 7 5 m g 、 0 . 5 8 ミリモル)、THF から合成した。1 0 0 ( 1 5 3 m g 、 5 3 % ) を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.75 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.32 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H). MS (M-H) 550

【 0 2 6 6 】

実施例 1 0 1

【 化 1 3 6 】



N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル ] - 4 - ヨードベンゼンスルホンアミド ( 1 0 1 )

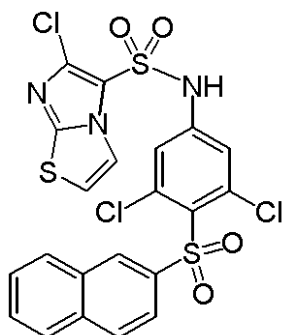
標記化合物を実施例 9 4 と同様にして、3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン ( 9 0 ) ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 7 ミリモル )、ピリジン (アルドリッチ、0 . 1 9 m L 、 2 . 3 4 ミリモル) および 4 - ヨードベンゼンスルホニルクロリド (アクロス、1 5 5 m g 、 0 . 5 2 ミリモル)、THF から合成した。1 0 1 ( 2 5 4 m g 、 9 3 % ) を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.12 (dd,  $J = 8.7, 1.9$  Hz, 1H). MS (M-H) 584

【 0 2 6 7 】

実施例 1 0 2

【 化 1 3 7 】



10

6 - クロロイミダゾ[2,1 - b]チアゾール - 5 - スルホン酸 [3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]アミド(102)

標記化合物を実施例 9 4 の方法を用い、3,5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニルアミン(90)(150 mg、0.47ミリモル)、ピリジン(アルドリッチ、0.19 mL、2.34ミリモル)および6 - クロロ - イミダゾ[2,1 - b]チアゾール - 5 - スルホンクロリド(メイブリッジ、132 mg、0.52ミリモル)、THFから合成した。102(172 mg、65%)を淡黄色固体で得た。

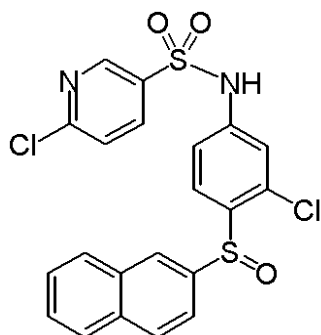
20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (br s, 1H), 8.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.72 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.52-7.432 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.11 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H). MS (M-H) 504

【 0 2 6 8 】

実施例 1 0 3

【 化 1 3 8 】



40

6 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - スルフィニル)フェニル]アミド(103)

6 - クロロピリジン - 3 - スルホン酸 [3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]アミド(94、55 mg、0.12ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)溶液に、m - クロロペルオキシ安息香酸(mCPBA、アルドリッチ、36 mg、0.12ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)溶液を滴下した。得られた混合物を常温で1時間攪拌し、酢酸エチル(60 mL)で希釈した。有機層を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(50 mL)で1回、食塩水(50 mL)で2回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、ついで真空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー(10 ~ 25% EtOAc / ヘキサン)で精製して、103(17 mg、3

50

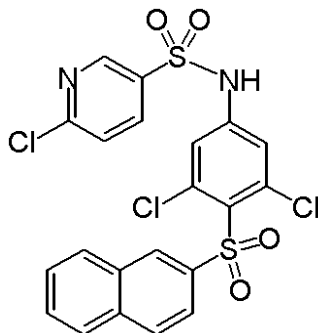
0 %)をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.25 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J = 8.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H). MS (M-H) 475

【 0 2 6 9 】

実施例 1 0 4

【 化 1 3 9 】



6 - クロロピリジン - 3 - スルホン酸 [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)フェニル]アミド ( 1 0 4 )

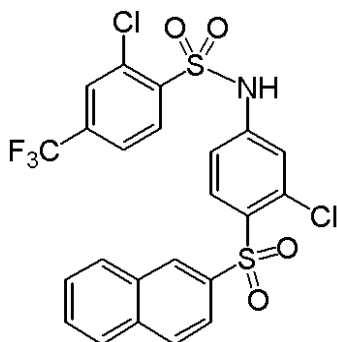
6 - クロロピリジン - 3 - スルホン酸 [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル]アミド ( 9 6 、 2 0 m g 、 0 . 0 4 ミリモル)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) 溶液に、mCPBA (アルドリッチ、3 6 m g 、 0 . 1 2 ミリモル)の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 m L ) 溶液を滴下した。得られた混合物を常温で一晩攪拌し、EtOAc ( 6 0 m L ) で希釈した。有機層を 5 %  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 ( 2 0 m L ) で 2 回、1 %  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( 2 0 m L ) で 2 回、ついで食塩水 ( 2 0 m L ) で 1 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を減圧除去し、1 0 4 ( 2 1 m g 、 9 9 %) をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J = 8.7, 2.0$  Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.93 (s, 2H). MS (M-H) 525

【 0 2 7 0 】

実施例 1 0 5

【 化 1 4 0 】



2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - スルホニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 1 0 5 )

標記化合物を実施例 1 0 4 の方法を用いて、2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミ

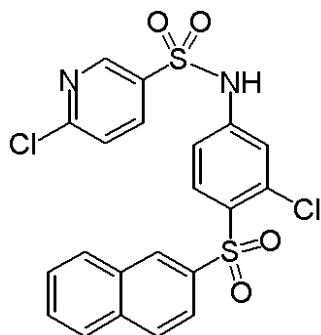
ド(95、35mg、0.066ミリモル)、mCPBA(アルドリッチ、100mg、0.33ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液から合成した。105(38mg、100%)をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.16-8.00 (m, 4H), 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H). MS (M-H) 558

【0271】

実施例 106

【化141】



6-クロロピリジン-3-スルホン酸 [3-クロロ-4-(ナフタレン-2-スルホニル)フェニル]アミド(106)

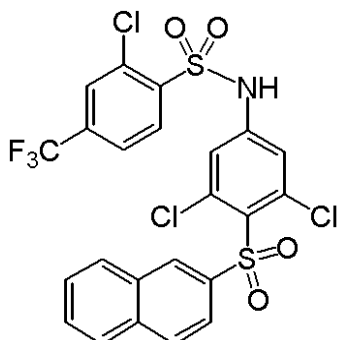
標記化合物を実施例104の方法を用い、6-クロロ-ピリジン-3-スルホン酸 [3-クロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニル]アミド(94、15mg、0.03ミリモル)、mCPBA(アルドリッチ、50mg、0.15ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液から合成した。106(16mg、100%)をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.82 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 8.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 4H), 7.27 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H). MS (M-H) 491

【0272】

実施例 107

【化142】



2-クロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(ナフタレン-2-スルホニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(107)

標記化合物を実施例104の方法を用い、2-クロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(ナフタレン-2-イルスルファニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(97、30mg、0.05ミリモル)、mCPBA(アルドリッチ、80mg、0.26ミリモル)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液から合成した。107(32mg、100%)をオフホワイト

10

20

30

40

50

イト固体で得た。

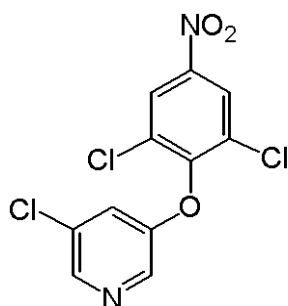
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 2H), 6.92 (s, 2H). MS (M-H) 592

【 0 2 7 3 】

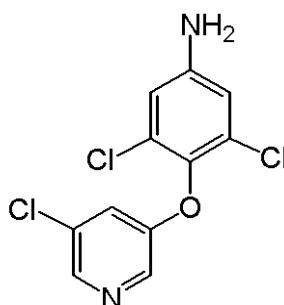
実施例 1 0 8

本実施例は 1 0 8 . 1 ~ 1 0 8 . 6 の合成を例示する。

【 化 1 4 3 】



108.1



108.2

カリウム *t* - ブトキシ (1 M THF 溶液; 26.5 mL) を 3, 4, 5 - トリクロロニトロベンゼン (3 g) と 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシピリジン (1.7 g) の THF (15 mL) 溶液に加えた。深赤色溶液 50 で一晩加熱し、ついで水中に注いだ。沈澱物を濾過して集め、シリカクロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出) で精製して 1 0 8 . 1 を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (s, 2H); 8.47 (d,  $J = 2$  Hz, 1H); 8.41 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H); 7.72 (dd,  $J = 2.6, 2$  Hz, 1H).

【 0 2 7 4 】

実施例 2 の方法を用い、1 0 8 . 1 (2.2 g) をアニリン 1 0 8 . 2 に変換した。

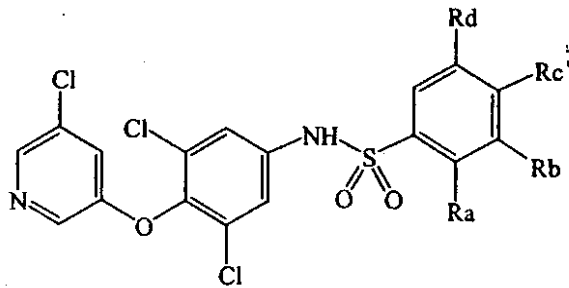
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 2$  Hz, 1H); 8.21 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H); 7.37 (dd,  $J = 2.5, 2$  Hz, 1H); 6.73 (s, 2H); 5.78 (br s, 2H).

【 0 2 7 5 】

表 1 7 の化合物を、1 0 8 . 2 と市販の置換ベンゼンスルホニルクロリドおよび / または上記実施例記載の中間体および方法を用いて合成した。

表 1 7

【 表 1 7 】



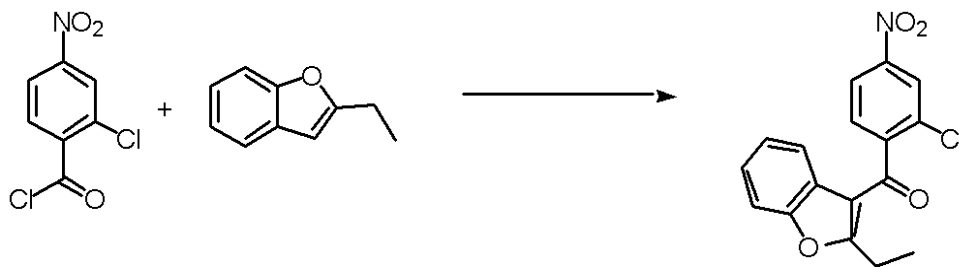
	Ra	Rb	Rc	Rd	mp (°C)
108.3	H	Cl	Cl	H	199-200
108.4	Cl	H	Cl	H	166-169
108.5	H	H	I	H	211-214
108.6	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	185-189

【0276】

## 実施例109

本実施例は109.1の合成を例示する。

【化144】



109.1

丸底フラスコに2-クロロ-4-ニトロベンゾイルクロリド(3.50 g、15.9ミリモル)、2-エチルベンゾフラン(2.11 g、14.4ミリモル)、および無水メチレンクロリド(20 mL)を加えた。これを氷水槽で冷却し、チタニウムテトラクロリド(5.49 g、28.9ミリモル)を激しく攪拌しながら滴下した。添加完了後、反応混合物を0で20分間攪拌し、ついで室温まで加温してさらに4時間攪拌した。反応溶液をメチレンクロリド(80 mL)で希釈し、2N HCl(50 mL)で2回洗浄し、ついで食塩水(50 mL)で1回洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この油状物をさらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(20% ヘキサン/メチレンクロリドで溶出)で精製した。所望の画分を濃縮してケトン109.1(2.9 g、61%)をオフホワイト固体で得た。MS ESI m/e: 330.0 (M + H)。

【0277】

## 実施例110

(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェニル)酢酸(110)

マロン酸ジエチル(アルドリッチ、13.8 mL、90ミリモル)のDMF(60 mL)溶液に炭酸セシウム(アルドリッチ、48.9 g、150ミリモル)を加えた。混合物を70に加熱し、ついで1,2,3-トリクロロ-5-ニトロベンゼン(アルドリッチ、13.56 g、60ミリモル)を加えた。混合物を70で3時間攪拌し、室温まで冷却した。2M HCl水溶液(50 mL)を加え、粗反応混合物をEtOAc(150 mL)で3回抽出した。有機層を集め、食塩水(150 mL)で2回洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、ついで真空濃縮した。淡黄色油状物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

淡黄色油状物を6N HCl水溶液(90 mL)に懸濁し、混合物を一晩(15時間)還流し

た。混合物を氷槽内で2時間冷却し、濾過した。粗固体を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ヘキサンでトリチュレーションして、化合物 110 (11.5 g、77%) を淡褐色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.00 (br s, 1H), 8.23 (s, 2H), 4.16 (s, 2H).

【0278】

実施例 111

(2-クロロ-4-ニトロフェニル)酢酸 (111)

標記化合物を実施例 110 の方法を用い、マロン酸ジエチル(アルドリッチ、30.5 mL、200ミリモル)、3,4-ジクロロニトロベンゼン(アルドリッチ、19.2 g、100ミリモル)、炭酸セシウム(アルドリッチ、81.5 g、250ミリモル)および6N HCl 10  
水溶液(150 mL)から合成した。化合物 111 (18.8 g、87%) を淡黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.80 (br s, 1H), 8.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.18

(dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.90 (s, 2H).

【0279】

実施例 112

2-アミノ-4-クロロ-ベンゼンチオール塩酸塩 (112)

R. L. ダンレイおよびD. A. ザザリス(Can. J. Chem. 43, 2610-2612 (1965))の方法により、イオウ(アルドリッチ、9.6 g、300ミリモル)を融解硫化ナトリウム9水和物(アルドリッチ、24.0 g、100ミリモル)に溶解することにより、四硫化ナトリウムを得た。この熱い液体を2,5-ジクロロニトロベンゼン(アルドリッチ、38.4 g、200ミリモル)の95%エタノール(140 mL)溶液に加えた。発熱反応が終了後、混合物を2時間還流し、熱いうちに濾過した。沈澱物を水(50 mL)とエタノール(50 mL)で洗20  
浄して、中間体三硫化物(37.7 g)を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.55

(dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H).

【0280】

濃塩酸(125 mL)をゆっくりと(一晩かけて、15時間)、充分に攪拌下の上記三硫化物(37.7 g)とスズ(アルドリッチ、88 g、737ミリモル)の95%エタノール(200 mL)懸濁液に加えた。熱溶液を濾過後、濾液を室温で一晩放置し、粗生成物を沈澱させた。沈澱物を濾過して集め、エタノール：濃縮HCl(1:1)で洗浄した。MeOH：濃HCl(1:1)で再結晶して化合物 112 (13.8 g)を白色針状結晶で得た。30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H),

6.50 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 1H).

【0281】

実施例 113

2-アミノ-4-メチル-ベンゼンチオール塩酸塩 (113)

ビス-(4-メチル-2-ニトロフェニル)トリスルフィドを実施例 112 の方法を用いて、4-クロロ-3-ニトロトルエン(アルドリッチ、34.3 g、200ミリモル)、イオウ(アルドリッチ、9.6 g、300ミリモル)および硫化ナトリウム9水和物(アルドリッチ、24.0 g、100ミリモル)の95% EtOH(150 mL)から合成した。三硫化物(27.7 g)を黄色固体で得た。40

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H),

7.58 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H).

【0282】

ビス-(4-メチル-2-ニトロフェニル)トリスルフィドを実施例 112 と同様に還元し 50

、再結晶して、化合物 1 1 3 (1 1 . 3 g) を混合物として得たが、これを次の反応に直接用いた。

【 0 2 8 3 】

実施例 1 1 4

5 - クロロ - 2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロベンジル)ベンゾチアゾール(1 1 4)  
D . L . ボガー(J. Org. Chem. 43, 2296-2297 (1978))の修飾方法により、 $P_2O_5$  / Me S  
 $O_3H$ (アルドリッチ、7.5 g、1 : 1 0、w : w)溶液を2 - アミノ - 4 - クロロ - ベン  
ゼンチオール塩酸塩(実施例 1 1 2、1.96 g、1 0 . 0 ミリモル)と(2, 6 - ジクロロ -  
4 - ニトロフェニル)酢酸(実施例 1 1 0、2.50 g、1 0 . 0 ミリモル)で処理した。得  
られた混合物を室温で1時間攪拌し、ついで90 で一晩(15時間)加熱した。室温まで  
冷却後、反応混合物を氷中に注ぎ、ついで得られた混合物をEtOAc(50 mL)で3回  
抽出した。有機層を集め、食塩水(100 mL)で2回洗浄、 $Na_2SO_4$ で乾燥、ついで真  
空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー( $CH_2Cl_2$ で溶出)して化合物 1 1 4 (3.7 g  
、99%)を淡黄色固体で得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.28 (s, 2H), 7.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.5$

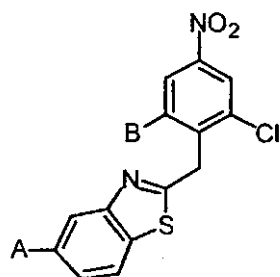
Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.5, 1.9$  Hz, 1H), 4.87 (s, 2H). MS (M+H) 373

【 0 2 8 4 】

表 1 8 の化合物を実施例 1 1 4 の方法を用いて合成した。

表 1 8

【表 1 8】



実施例	A	B	収率
114	Cl	Cl	99%
115	Cl	H	98%
116	CF <sub>3</sub>	Cl	96%
117	CF <sub>3</sub>	H	89%
118	H	Cl	92%
119	H	H	77%
120	Me	Cl	20%
121	Me	H	28%

【 0 2 8 5 】

実施例 1 1 5

5 - クロロ - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル)ベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H). MS (M+H) 339

【 0 2 8 6 】

実施例 1 1 6

2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロベンジル ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.42 (s, 2H), 8.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.94 (s, 2H). MS (M+H) 407

10

【 0 2 8 7 】

実施例 1 1 7

2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.14 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.96 (br d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H) 4.70 (s, 2H). MS (M+H) 371

20

【 0 2 8 8 】

実施例 1 1 8

2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロベンジル ) ベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (s, 2H), 8.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). MS (M-H) 337

【 0 2 8 9 】

実施例 1 1 9

2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル ) ベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 8.4, 2.2$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H). MS (M+H) 305

30

【 0 2 9 0 】

実施例 1 2 0

2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロベンジル ) - 5 - メチルベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (s, 2H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). MS (M+H) 353 .

【 0 2 9 1 】

実施例 1 2 1

2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル ) - 5 - メチルベンゾチアゾール

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). MS (M-H) 317

40

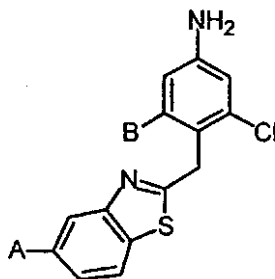
【 0 2 9 2 】

表 1 8 の化合物を還元して表 1 9 のアニリンを得た。

表 1 9

50

【表 19】



実施例	A	B	製法	収率	
122	Cl	Cl	A	100%	10
123	Cl	H	B	88%	
124	CF <sub>3</sub>	Cl	A	90%	
125	CF <sub>3</sub>	H	B	89%	
126	H	Cl	B	97%	
127	H	H	B	90%	
128	Me	Cl	B	97%	20
129	Me	H	B	97%	

製法 A: 実施例 90 参照

製法 B: 実施例 181 参照

## 【0293】

## 実施例 122

3,5-ジクロロ-4-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イルメチル)フェニルアミン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H),

7.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.52 (s, 2H). MS (M+H) 343

30

## 【0294】

## 実施例 123

3-クロロ-4-(5-クロロベンゾチアゾール-2-イルメチル)フェニルアミン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05-7.95 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H),

7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.36 (s, 2H). MS (M+H) 309.

## 【0295】

## 実施例 124

3,5-ジクロロ-4-(5-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イルメチル)フェニルアミン

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.29 (br s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J

= 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.56 (s, 2H). MS (M+H) 377

40

## 【0296】

## 実施例 125

3-クロロ-4-(5-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イルメチル)フェニルアミン

50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (br s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.40 (s, 2H). MS (M+H) 343

【 0 2 9 7 】

実施例 1 2 6

4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 , 5 - ジクロロフェニルアミン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (td,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (td,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.51 (s, 2H). MS (M+H) 309.

10

【 0 2 9 8 】

実施例 1 2 7

4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 - クロロフェニルアミン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.47 (td,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.38 (td,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 8.2, 2.2$  Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.35 (s, 2H). MS (M+H) 275

20

【 0 2 9 9 】

実施例 1 2 8

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) フェニルアミン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (M+H) 323.

【 0 3 0 0 】

実施例 1 2 9

3 - クロロ - 4 - ( 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) フェニルアミン

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.2, 2.1$  Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (M+H) 289.

30

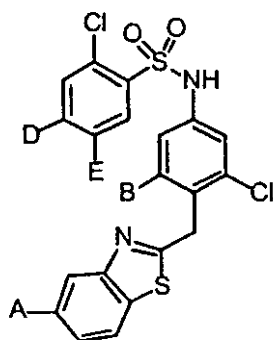
【 0 3 0 1 】

表 2 0 の化合物を実施例 9 4 の方法を用いて、表 1 9 の化合物と対応するアリールスルホニルクロリドから合成した。

40

表 2 0

【 表 2 0 】



実施例	A	B	D	E	収率
130	Cl	Cl	CF <sub>3</sub>	H	83%
131	Cl	Cl	Cl	H	63%
132	Cl	Cl	Cl	Me	73%
133	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	78%
134	CF <sub>3</sub>	Cl	CF <sub>3</sub>	H	74%
135	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	H	82%
136	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	55%
137	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	26%
138	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	67%
139	H	Cl	Cl	H	55%
140	H	Cl	Cl	Me	85%
141	H	H	CF <sub>3</sub>	H	64%
142	Me	Cl	CF <sub>3</sub>	H	84%
143	Me	H	CF <sub>3</sub>	H	88%

## 【 0 3 0 2 】

## 実施例 1 3 0

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.56 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.62 (s, 2H). MS (M-H) 583

## 【 0 3 0 3 】

## 実施例 1 3 1

2 , 4 - ジクロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (br s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.62 (s, 2H). MS (M-H) 549

## 【 0 3 0 4 】

実施例 1 3 2

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.33 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 563

## 【 0 3 0 5 】

実施例 1 3 3

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.24 (br s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.47 (s, 2H). MS (M-H) 549

## 【 0 3 0 6 】

実施例 1 3 4

2 - クロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.56 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 4.67 (s, 2H). MS (M-H) 617

## 【 0 3 0 7 】

実施例 1 3 5

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.41 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 4.67 (s, 2H). MS (M-H)

## 【 0 3 0 8 】

実施例 1 3 6

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.25 (br s, 1H), 8.32-8.22 (m, 3H), 8.16 (br s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). MS (M-H) 583

## 【 0 3 0 9 】

実施例 1 3 7

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.10 (br s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.3, 2.2$  Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). MS (M-H) 549

【 0 3 1 0 】

実施例 1 3 8

N - ( 4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (td,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.40 (td,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.61 (s, 2H). MS (M-H) 549

【 0 3 1 1 】

実施例 1 3 9

N - ( 4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.38 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.60 (s, 2H). MS (M-H) 515

【 0 3 1 2 】

実施例 1 4 0

N - ( 4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 531

【 0 3 1 3 】

実施例 1 4 1

N - ( 4 - ベンゾチアゾール - 2 - イルメチル - 3 - クロロフェニル ) - 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.23 (br s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.46 (td,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 4.46 (s, 2H). MS (M-H) 517

【 0 3 1 4 】

実施例 1 4 2

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル ) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.54 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 563

【 0 3 1 5 】

実施例 1 4 3

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルメチル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

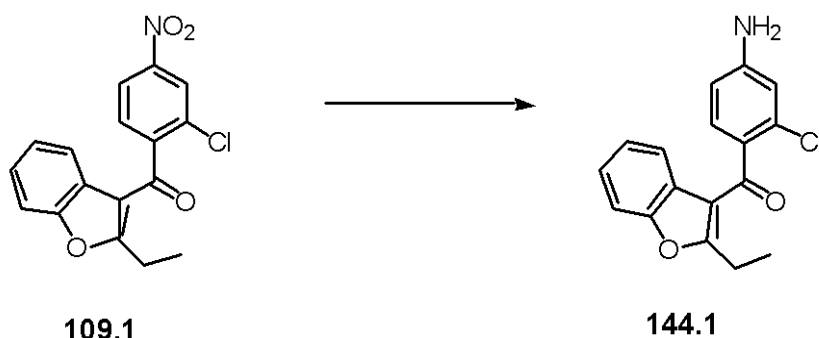
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.22 (br s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.45 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). MS (M-H) 529

【 0 3 1 6 】

実施例 1 4 4

本実施例は 1 4 4 . 1 の合成を例示する。

【 化 1 4 5 】



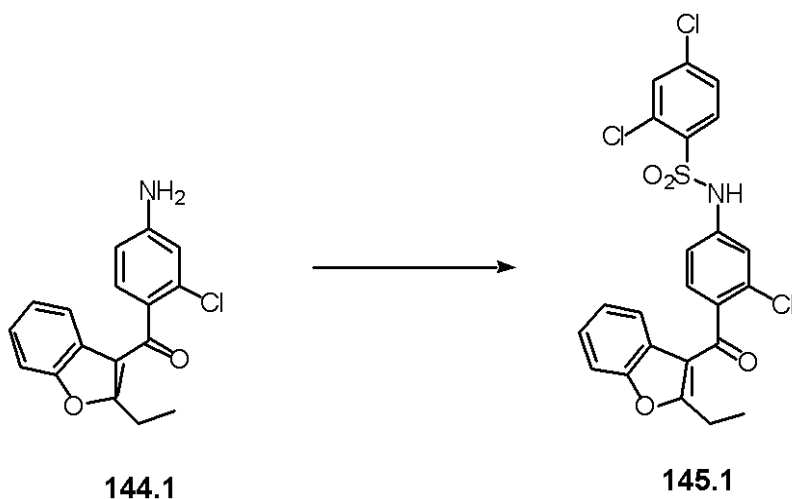
ニトロ化合物 1 0 9 . 1 ( 1 . 9 1 g , 5 . 8 ミリモル)を対応するアニリンに、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( 6 . 5 4 g , 2 9 . 0 ミリモル)のEtOAc ( 4 0 mL)溶液を用い、前述の実施例 3 0 に従って還元した。化合物 1 4 4 . 1 ( 6 9 2 m g , 4 0 %)を白色粉末で得た。MS ESI  $m/e$ : 300.0 (M + H).

【 0 3 1 7 】

実施例 1 4 5

本実施例 1 4 5 . 1 の合成を例示する。

【 化 1 4 6 】



丸底フラスコにアニリン 144.1 (110 mg、0.37ミリモル)、2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (108 mg、0.44ミリモル)、2,6-ルチジン (47 mg、0.44ミリモル)、触媒量のDMA P、およびメチレンクロリド (2.0 mL) を入れ、反応混合物を一晩攪拌した。反応液をメチレンクロリド (20 mL) で希釈し、1 N HCl (10 mL) と食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この油状物をさらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を集め、濃縮して化合物 145.1 (60 mg、32%) を白色泡状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.36 (1H, s); 8.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 7.94 (1H, d,  $J=2.1$  Hz); 7.68 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz); 8.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.47 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.36-7.32 (1H, m); 7.27-7.19 (4H, m); 2.54 (2H, q,  $J=7.6$  Hz); 1.08 (3H, t,  $J=7.6$  Hz). MS ESI  $m/e$ : 506.0 (M - H).

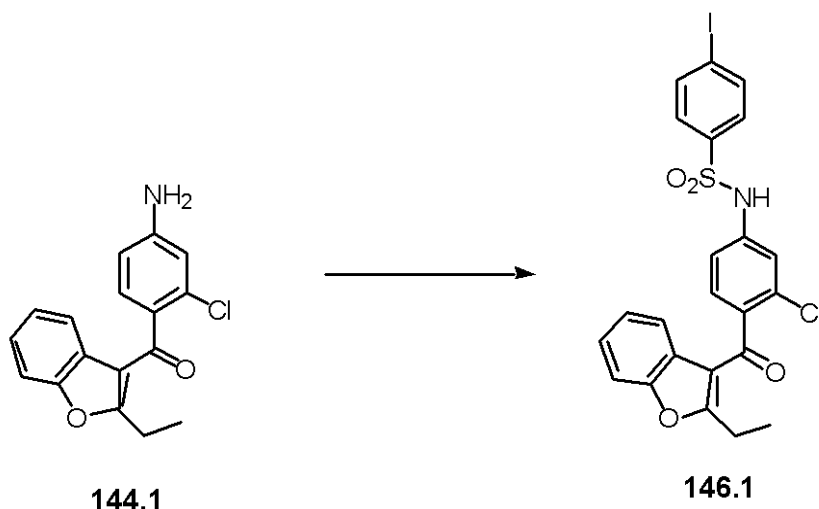
10

【0318】

#### 実施例 146

本実施例は 146.1 の合成を例示する。

【化147】



20

30

アニリン 144.1 (111 mg、0.37ミリモル)、ピプシルクロリド (135 mg、0.45ミリモル)、2,6-ルチジン (48 mg、0.45ミリモル)、および触媒量のDMA Pを、実施例77の方法に従って、メチレンクロリド (2.0 mL) 中で反応させた。化合物 146.1 (140 mg、67%) を白色泡状物で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.97 (1H, s); 8.01 (2H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.63 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.58 (2H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.46 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.34 (1H, m); 7.46-7.20 (4H, m); 2.54 (2H, q,  $J=7.5$  Hz); 1.09 (3H, t,  $J=7.5$  Hz). MS ESI  $m/e$ : 563.9 (M - H).

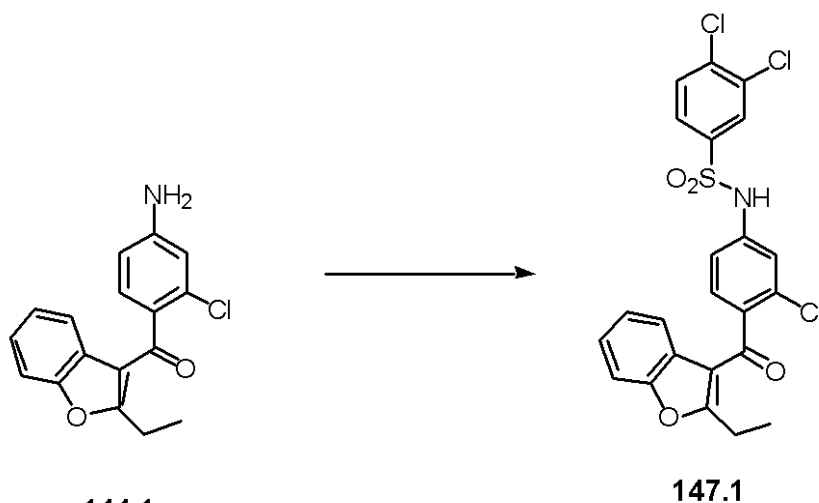
40

【0319】

#### 実施例 147

本実施例は 147.1 の合成を例示する。

【化148】



10

アニリン 144.1 (108 mg、0.36ミリモル)、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (106 mg、0.43ミリモル)、2,6-ルチジン (46 mg、0.43ミリモル) および触媒量のDMA Pをメチレンクロリド (2.0 mL) 中、実施例77の方法で反応させた。化合物 147.1 (113 mg、62%) を白色泡状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (1H, d,  $J=2.2$  Hz); 7.66 (1H, dd,

20

$J=8.4, 2.2$  Hz); 7.57 (1H, d,  $J=8.4$  Hz); 7.46 (1H, d,  $J=8.3$  Hz); 7.34 (1H, d,  $J=8.3$  Hz);

7.31-7.26 (3H, m); 7.20-7.15 (2H, m); 2.79 (2H, q,  $J=7.6$  Hz); 1.27 (3H, t,  $J=7.6$  Hz).

MS ESI  $m/e$ : 506.0 (M - H).

【0320】

#### 実施例148

本実施例は(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)酢酸 148 の合成を例示する。

丸底フラスコにマロン酸ジエチル (8.6 g、54ミリモル)、炭酸セシウム (29.3 g、90ミリモル)、および無水DMF (36 mL) を加えた。混合物を70 に加温し、2,4-ジフルオロニトロベンゼン (5.75 g、36ミリモル) を激しく攪拌下滴下した。反応媒質は直ちに暗紫色に変化した。添加完了後、反応混合物を70 で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応を酢酸 (4 mL) を添加して止め、0.3 N HCl 水溶液 (300 mL) 中に注いだ。紫色は酸への添加により完全に退色した。混合物を固体状の  $\text{NaHCO}_3$  を加えて、ガスが発生しなくなるまで中和した。混合物をジエチルエーテル：ヘキサン (1 : 1、150 mL) で2回抽出した。集めた有機層を脱イオン水 (100 mL) で2回、および飽和食塩水 (50 mL) で1回洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濃縮して黄色油状物を得た。この油状物を6 N HCl 水溶液 (40 mL) 中に懸濁し、混合物を16時間還流下加熱した。冷却後、結晶を分離・濾取した。結晶を真空乾燥して2-フルオロ-4-ニトロフェニル酢酸 (148) (5.42 g) をオフホワイト結晶で得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.06 (1H, d); 8.04 (1H, d); 7.60 (1H, t);

40

3.81 (2H, s).

【0321】

#### 実施例149

本実施例は7-クロロ-2-(2-フルオロ-4-ニトロベンジル)ベンゾオキサゾール 149 の合成を例示する。

ベンゾオキサゾール 149 をテラシマとイシイの方法 (Synthesis 1982, 484-85) の方法で生成した。フェニル酢酸 148 (387 mg、1.95ミリモル)、2-アミノ-6-クロロフェノール (233 mg、1.67ミリモル、J. Med. Chem. 1996, 39, 3435-3450に記載)、およびホウ酸 (120 mg、1.95ミリモル) をキシレン (24 mL) 中に入れ、混合

50

物をディーン・スターク管を具備したフラスコ中で還流下加熱した。8時間後、反応混合物を濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1)で精製した。ベンゾオキサゾール 149 含有画分を濃縮して黄色固体(419 mg)を得た。

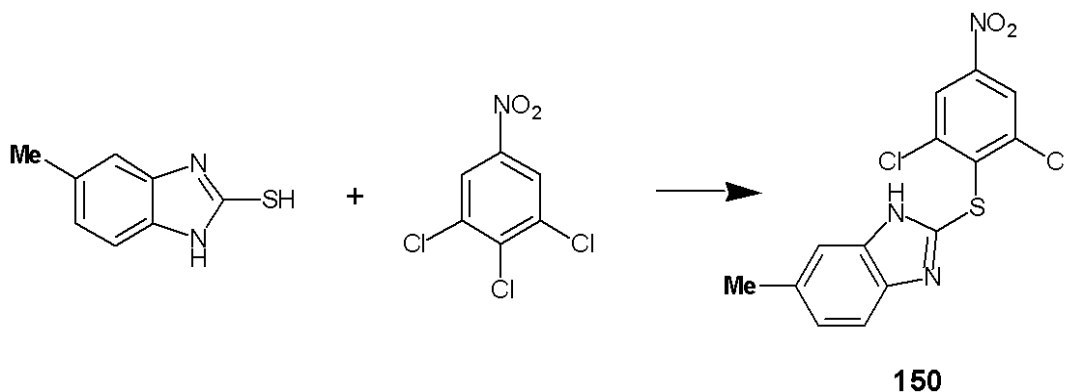
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d, 1H); 8.00 (dd, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.27 (d, 1H) 4.38 (s, 2H). MS (M+H) 307.0

【0322】

#### 実施例 150

本実施例は化合物 150 の合成を例示する。

【化149】



丸底フラスコに2-メルカプト-5-メチルベンズイミダゾール(4.84 g、29.5ミリモル)、水酸化カリウム(1.66 g、29.5ミリモル)および水(18 mL)を入れた。この懸濁液を120 で3.0時間加熱した。ついで、n-ブタノール(53 mL)に溶解した3,4,5-トリクロロニトロベンゼン(6.68 g、29.5ミリモル)を滴下し、その間反応液は120 で攪拌していた。白色固体がすべて溶液になり、その溶液が深赤色に変化した。反応液を5時間攪拌続けると、黄色沈澱物が生じた。反応液を室温まで冷却し、沈澱物を濾過し、蒸留水で洗浄して化合物 150 (8.10 g、78%)を鮮黄色結晶で得、これは2つの可能な互変体の混合物(50 : 50)であった。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12.64 (1H, s); 8.48 (2H, d,  $J=2.2$  Hz); 7.34 及び 7.27 (1H, 2 互変二重線,  $J=8.3$  Hz); 7.26 及び 7.19 (1H, 2 互変一重線); 6.99 及び 6.95 (1H, 2 互変二重線,  $J=8.1$  Hz); 2.38 及び 2.35 (3H, 2互変一重線).

【0323】

#### 実施例 151

本実施例は化合物 151 の合成を例示する。

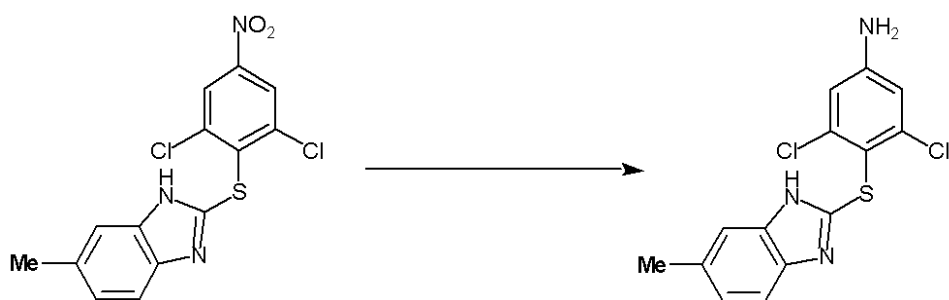
【化150】

10

20

30

40

**150****151**

10

丸底フラスコに化合物 150 (8.1 g、22.8ミリモル)、2 塩化スズ2水和物(20.6 g、91.4ミリモル)およびEtOAc(150 mL)を加えた。これを75 に3.0時間加熱し、ついで室温まで冷却し、EtOAc(300 mL)で希釈し、2 N KOH水溶液(250 mL)とついで食塩水(200 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して151(7.4 g、94%)を淡黄色固体で得、これをさらに精製することなく用いた。MS (M+H) 324

## 【0324】

## 実施例 152

20

本実施例は化合物 152 の合成を例示する。

丸底フラスコに化合物 151 (749 mg、2.31ミリモル)、4 - アセチルベンゼンスルホニルクロリド(1.01 g、4.62ミリモル)、2,6 - ルチジン(496 mg、4.62ミリモル)、アセトン(4.0 mL)、および触媒量のDMA Pを加えた。これを室温で12時間攪拌し、その後2,6 - ルチジン塩酸塩が白色沈澱として観察された。反応液をEtOAc(40 mL)で希釈し、1 N HCl水溶液(30 mL)とついで食塩水(30 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して澄明な油状物を得、これをTHF(30 mL)に溶解した。これに0.5 N KOH水溶液(30 mL)を加え、室温で12時間攪拌すると、反応液の色は淡黄色から深橙色に変化した。次に、pH値を1.0 N HClで7.0とし、THFを真空除去した。残りの水層をEt<sub>2</sub>O(100 mL)で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して黄色油状物を得、これをさらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：2)で精製した。所望の画分を集め、濃縮して油状物を得、これを熱EtOAc/ヘキサンから再結晶して152(312 mg、27%)をオフホワイト固体で得た。MS (M-H) 504.

30

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.36 (1H, broad s); 11.39 (1H, broad s); 8.18 (2H, t); 8.03 (2H, t); 7.32 (2H, s); 7.32-7.04 (2H, m); 6.96 (1H, m); 2.62 (3H, s); 2.35 (3H, s).

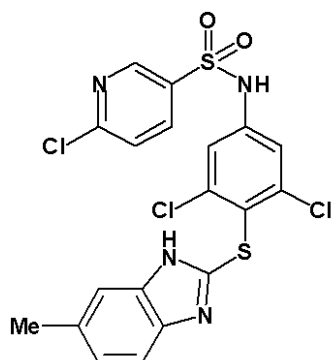
## 【0325】

## 実施例 153

40

本実施例は化合物 153 の合成を例示する。

## 【化151】



10

化合物 153 を実施例 152 の従って合成した。この場合、化合物 151 (353 mg、1.1 ミリモル) を用いて、白色結晶の 153 (76 mg、14%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12.31 (1H, broad s); 11.42 (1H, broad s); 8.90 (1H, d); 8.29 (1H, dd); 7.81 (1H, d); 7.34 (2H, s); 7.26 (1H, broad s); 7.17 (1H, broad s); 6.92 (1H, d); 2.35 (3H, s). MS (M-H) 497.0.

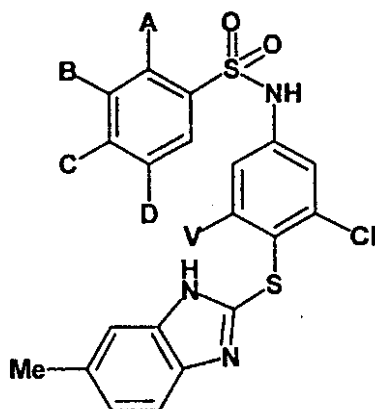
【 0 3 2 6 】

表 21 に記載の追加の実施例を実施例 152 の方法に従って合成した。

【 表 2 1 】

20

表 2 1



	V	A	B	C	D	m/e (M-H)
152	Cl	H	H	-C(=O)Me	H	504
153	Cl	[2-クロロ-5-ピリジル]				497
154	Cl	Me	H	Cl	Me	524
155	Cl	Cl	H	Cl	H	530
156	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	564
157	Cl	Cl	H	Cl	Me	544
158	H	Cl	H	Cl	H	496
159	H	H	Cl	Cl	H	496
160	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	530
161	H	Cl	H	Cl	Me	510
162	H	H	H	I	H	554
163	H	[2-クロロ-5-ピリジル]				463
164	H	Me	H	Cl	Me	490

【 0 3 2 7 】

実施例 1 5 4

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.29 (1H, broad s); 11.37 (1H, broad s); 8.01 (1H, s); 7.57 (1H, s); 7.19-7.33 (4H, m); 6.91 (1H, s); 2.57 (3H, s); 2.38 (3H, s); 1.24 (3H, s).  
MS (M-H) 524.

【 0 3 2 8 】

実施例 1 5 5

MS (M-H) 529.8. <sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 12.31 (1H, broad s); 11.64 (1H, broad s); 8.18 (1H, d); 7.94 (1H, d); 7.71 (1H, dd); 7.34-7.09 (4H, m); 6.93 (1H, d); 2.33 (3H, s).

【 0 3 2 9 】

実施例 1 5 6

MS (M-H) 564.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12.28 (1H, broad s); 11.80 (1H, broad s); 8.38 (1H, d); 8.19 (1H, s); 8.00 (1H, d); 7.29 (2H, s); 7.24 (1H, broad s); 7.15 (1H, broad s); 6.91 (1H, d); 2.34 (3H, s).

【 0 3 3 0 】

実施例 1 5 7

MS (M-H) 544.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12.29 (1H, broad s); 11.58 (1H, s); 8.22 (1H, s); 7.89 (1H, s); 7.29 (2H, s); 7.24 (1H, broad s); 7.16 (1H, broad s); 6.91 (1H, d); 2.41 (3H, s); 2.34 (3H, s).

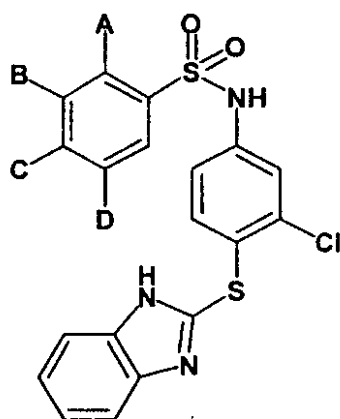
10

【 0 3 3 1 】

表 2 2 の実施例を実施例 1 5 0 ~ 1 5 2 の方法と類似の方法で合成した。

【 表 2 2 】

**表 2 2**



20

	A	B	C	D	m/e (M-H)
165	Cl	H	Cl	Me	496
166	Cl	H	Cl	H	482
167	H	H	I	H	540
168	H	Cl	Cl	H	482
169	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	516
170	Me	H	Cl	Me	476

30

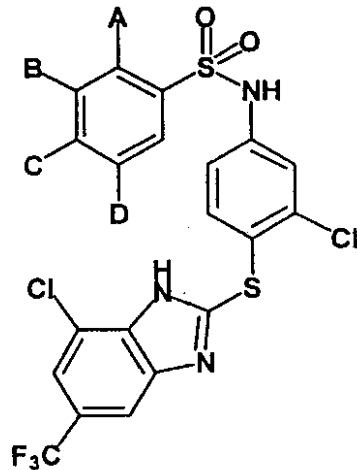
【 0 3 3 2 】

表 2 3 の実施例を実施例 1 5 0 ~ 1 5 2 の方法と類似の方法で合成した。

【 表 2 3 】

40

表 2 3

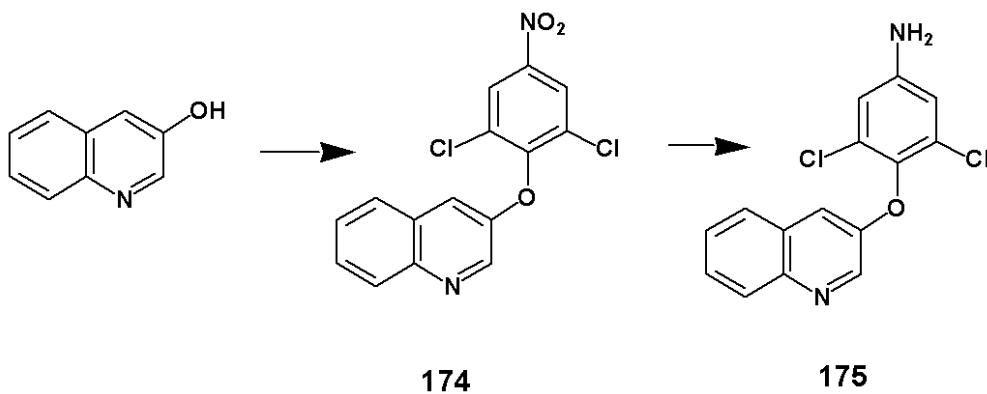


	A	B	C	D	m/e (M-H)
171	Cl	H	Cl	H	584
172	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	618
173	Me	H	Cl	Me	578

【 0 3 3 3 】

実施例 1 7 4

【 化 1 5 2 】



3 - ヒドロキシキノリン(ナウマンら, Synthesis, 1990, 4, 279-281より調製)(3 g)および1,2,3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン(4.7 g)をDMF(80 mL)に溶解し、炭酸セシウム(7.4 g)と60 で2時間加熱した。反応液を氷/水(500 mL)に注いだ。得られたオフホワイトの沈澱物を濾過して集め、ヘキサンで洗浄して化合物174(6.9 g)を次の反応に適した固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR in CDCl<sub>3</sub> 8.863 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.360 (s, 2H), 8.106 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.646 (m, 2H), 7.529 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.160 (d, J=2.2Hz, 1H)

【 0 3 3 4 】

実施例 1 7 5

化合物180(6.9 g)のエタノール/THF/水(比率; 40:20:10)の溶液にアンモニウムクロリド(3.3 g)と鉄粉(3.4 g)を加えた。この混合物を5時間還流下加熱した。熱混合物をセライト濾過し濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、ついで水さらに食塩水で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し

て化合物 175 (5.6 g) をオフホワイト固体で得た。

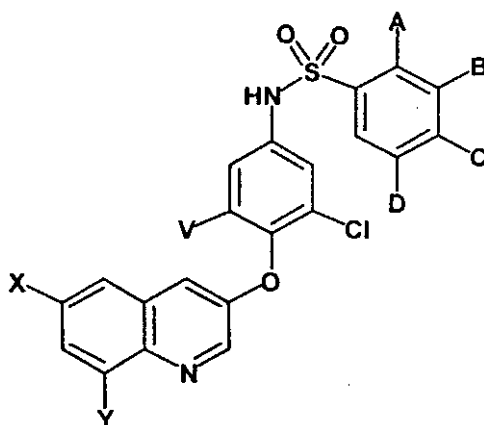
$^1\text{H}$  NMR in (DMSO)  $\delta$  8.846 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 8.010 (m, 1H), 7.915 (m, 1H), 7.645 (m, 1H), 7.560 (m, 1H), 7.401 (d,  $J=2.9\text{Hz}$ , 1H), 6.778 (s, 2H), 5.762 (s, 2H).

【 0 3 3 5 】

アニリン 175 を種々のスルホニルクロリドと通常の方法で処理して表 24 のスルホンアミドを得た。

【 表 2 4 】

表 2 4



実施例	X	Y	V	A	B	C	D
176	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H
177	H	H	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H
178	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
180	H	H	H	Cl	H	Cl	H
181	-CO <sub>2</sub> Me	H	Cl	Cl	H	Cl	H
182	H	-CO <sub>2</sub> Me	Cl	Cl	H	Cl	H
183	-CO <sub>2</sub> H	H	Cl	Cl	H	Cl	H
184	H	-CO <sub>2</sub> H	Cl	Cl	H	Cl	H
185	Me	H	Cl	Cl	H	Cl	Me
186	H	H	F	Cl	H	Cl	Me

【 0 3 3 6 】

実施例 176

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.4-11.6 (1H, broad), 8.87 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.15-8.22 (2H, m), 8.00-8.08 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.55-7.68 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, s). MS (M-H) 545. mp 98.8°C.

【 0 3 3 7 】

実施例 177

$^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  11.58 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.53-7.68 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, s). MS (M-H) 545.0

【 0 3 3 8 】

## 実施例 178

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-アセトン})$  9.9 (1H, br s), 8.794 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.035 (1H, br d,  $J=8.4$  Hz), 7.793 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.78 (1H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.57 (1H, td,  $J=6.8, 1.2$  Hz), 7.476 (2H, s), 7.364 (1H, d,  $J=2.6$  Hz). MS (M+H) 511.0.

【 0 3 3 9 】

## 実施例 179

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}/\text{CDCl}_3)$   $\delta$  2.43(3H, s), 7.10(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.26(2H, s), 7.48-7.64(4H, m), 7.96(1H, s), 8.09(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.78(1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ). MS(M+H) 527. mp 233-235 °

10

【 0 3 4 0 】

## 実施例 180

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}/\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.14(1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}, J=8.9\text{Hz}$ ), 7.26(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.56-7.58(2H, m), 7.66-7.69(2H, m), 7.87(1H, m), 7.93(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.00(1H, m), 8.09(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.80(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 11.06(1H, brs), MS(M+H) 479. mp 122 °C

20

【 0 3 4 1 】

## 実施例 181

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) - フェノキシ ] キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 181 )  
3 - ( 4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェノキシ ) キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 312 ) ( 0.93 ミリモル ) と 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド ( 250 mg、1.02 ミリモル ) のピリジン ( 0.13 ml、1.53 ミリモル ) -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 3.7 ml ) 溶液を室温で 12 時間攪拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  を反応混合物に加え、AcOEt で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ついで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 : 1、シリカゲル ; 80 g ) で精製して化合物 181 ( 237 mg、3 段階で 41 % ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  3.90 (3H, s), 7.31(2H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=1.8, 7.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.11 (2H, s), 8.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 8.99 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 11.42 (1H, br s). MS (M+H) 571

【 0 3 4 2 】

## 実施例 182

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェノキシ ] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル ( 182 )  
3 - ( 4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェノキシ ) キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル ( 315 ) ( 1.26 ミリモル ) のピリジン ( 0.15 ml、1.80 ミリモル ) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 5 ml ) 溶液に 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド ( 381 mg、1.55 ミリモル ) を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。飽和  $\text{NaHCO}_3$  を反応混合物に加え、AcOEt で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1、シリカゲル ; 80 g ) で生成して化合物 182 ( 506 mg、70 % ) を白色固体で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 7.31 (2H, s), 7.57-7.65 (2H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=2.1$ , 8.6Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 7.96 (2H, d,  $J=2.1$ Hz), 8.03 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.6$ Hz), 8.94 (1H, d,  $J=2.1$ Hz), 11.4 (1H, br s), MS(M+H) 571

【 0 3 4 3 】

実施例 1 8 3

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェノキシ ] キノリン - 6 - カルボン酸 ( 1 8 3 )

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェノキシ ] キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル ( 1 8 1 ) ( 2 0 0 m g 、 0 . 3 5 ミリモル ) の T H F / M e O H ( 2 m l / 2 m l ) 溶液に 4 N N a O H ( 0 . 1 m l 、 0 . 4 ミリモル ) を加えた。混合物を 2 . 5 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、2 N H C l で中和し、濃縮した。残渣を A c O E t で 2 回抽出し、有機層を食塩水で洗浄、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥、濃縮して固体を得た。粗生成物をヘキサン / 酢酸エチルで再結晶して化合物 1 8 3 ( 1 5 3 m g 、 7 8 % ) を得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.16 (2H, s), 7.62 (1H, dd,  $J=2.0$ , 8.5Hz), 7.73 (1H, d,  $J=2.9$ Hz), 7.82 (1H, s), 8.08-8.11 (3H, m), 8.60 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=2.9$ Hz), 13.2 (1H, br s), MS (M+H) 557. mp 228-2

20

【 0 3 4 4 】

実施例 1 8 4

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェノキシ ] キノリン - 8 - カルボン酸 ( 1 8 4 )

3 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) フェノキシ ] キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル ( 1 8 3 ) ( 4 0 2 m g 、 0 . 7 ミリモル ) の T H F / M e O H ( 0 . 1 m l / 0 . 3 m l ) 溶液に 4 N N a O H ( 0 . 2 m l 、 0 . 7 7 ミリモル ) を加えた。混合物を 1 2 時間還流した。室温まで冷却後、反応混合物を濾過して不溶物を除いた。濾液を濃縮し、残渣を N H <sub>4</sub> C l 水溶液に溶解し、A c O E t で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥、濃縮して化合物 1 8 4 ( 1 9 7 m g 、 5 0 % ) を白色固体で得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.32 (2H, s), 7.70-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 8.17-8.19 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m), 9.11 (1H, d,  $J=2.2$ Hz), 11.4 (1H, br s), 15.4 (1H, br s). MS (M+H) 557. mp 263-266 °C.

【 0 3 4 5 】

実施例 1 8 5

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ 4 - ( 6 - メチルキノリン - 3 - イルオキシ ) フェニル ] - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ( 1 8 5 )

3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - メチルキノリン - 3 - イルオキシ ) フェニルアミン ( 3 3 9 ) ( 4 0 0 m g 、 1 . 2 5 ミリモル ) のピリジン ( 0 . 1 2 m l 、 1 . 4 8 ミリモル ) - C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4 m l ) 溶液に 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホニルクロリド ( 3 2 5 m g 、 1 . 2 5 ミリモル ) を加えた。混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 、 シリカゲル : 8 0 g ) で生成して化合物 ( 1 8 5 ) ( 4 5 3 m g 、 6 6 % ) を白色固体で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.44(3H, s), 7.31 (3H, s), 7.49 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.88-7.91 (2H, m), 8.19 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 11.3 (1H, br s), MS (M+H) 541 mp 228-230°C.

## 【 0 3 4 6 】

## 実施例 1 8 6

## パート 1

3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)ニトロベンゼン (1 8 6 . 1) の調製

3, 4 - ジフルオロニトロベンゼン (1.00 g) の濃硫酸 (20 ml) 溶液に  $\text{Cl}_2\text{O}$  の  $\text{CCl}_4$  (25 ml、キャディ G.H.ら、Inorg. Synth. Vol 5, p156 (1957) の方法で調製) 溶液を少量ずつ加え、混合物を室温下一晩攪拌した。混合物を粉碎水中に注ぎ、 $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml  $\times$  3) で抽出した。集めたエーテル層を 10%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  と食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を約 10 ml (本溶液は 3 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロニトロベンゼンを含有) まで濃縮し、アセトン (60 ml) で希釈し、ついで 3 - ヒドロキシキノリン (0.75 g) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.2 g) を本溶液に加えた。混合物を 1.5 時間還流下加熱し、冷却後、反応混合物を短いセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮して油状物を得、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 5) で精製して中間体化合物 1 8 6 . 1 (0.980 g) を黄色油状物で得た。

## 【 0 3 4 7 】

## パート 2

3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)フェニルアミン (1 8 6 . 2) の調製

3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)ニトロベンゼン (1 8 6 . 1) (0.980 g) と  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1.64 g) のエタノール (50 ml) - 水 (5 ml) 溶液に鉄粉 (1.92 g) を加えた。混合物を 1 時間還流下加熱し、冷却後、反応混合物を短いセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で乾燥し、 $\text{AcOEt}$  (30 ml  $\times$  3) で抽出した。集めた有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を濃縮して、得られた生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{AcOEt}$  : ヘキサン = 1 : 3) で精製してアニリン 1 8 6 . 2 (0.420 g) を無色固体で得た。

## 【 0 3 4 8 】

## パート 3

N - [3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)フェニル] - 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド (1 8 6) の調製

3 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)フェニルアミン (1 8 6 . 2) (0.420 g) のピリジン (2.2 ml) 溶液に 2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンクロリド (0.360 g) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、反応混合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{AcOEt}$  : ヘキサン = 1 : 3) で直接精製した。生成物をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物 (0.522 g、73%) を固体で得た。

NMR (300MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.43(3H, s), 7.05(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.11(1H, m), 7.21(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.36(1H, brs), 7.49-7.66(4H, m), 7.96(1H, s), 8.10(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.80(1H, brs). MS (M+H) 511. mp 187 °C.

## 【 0 3 4 9 】

## 実施例 1 8 7

本実施例は 7 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - アミノベンジル)ベンゾオキサゾール 1 8 7 の合成を例示する。

ニトロ化合物 149 (419 mg、1.4 ミリモル) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.2 g、5.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を還流下 30 分間加熱した。室温まで放冷後、反応混合物を飽和 2 N KOH 水溶液 (13 mL) に注いだ。各層を分離し、水層を酢酸エチル (30 mL  $\times$  1) で抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。濃縮後、黄色油状物をラジアルクロマトグラフィー (2 mm、シリカゲル層、クロマトロンプレート、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2) で精製した。所望の生成物を含有する溶出液を濃縮してはアニリン 187 (194 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  7.58 (dd, 1H); 7.39-7.31 (m, 2H); 7.11 (t, 1H);

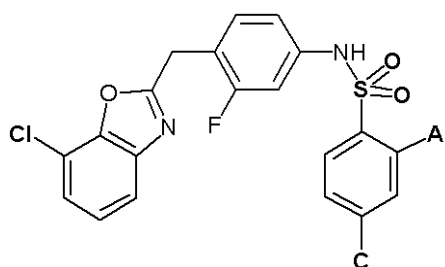
6.50-6.43 (m, 2H); 4.94 (bs, 2H); 4.21 (s, 2H). MS (M+H) 277.1.

【0350】

#### 実施例 188

本実施例はスルホンアミド 188 の合成を例示する。

【化153】



実施例 188 : A = C = Cl

実施例 189 : A = H ; C = COMe

アニリン 187 (95 mg、0.34 ミリモル) のアセトン (1 mL) 溶液に 2,6-ルチジン (60  $\mu\text{L}$ 、0.51 ミリモル) と 2,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (93 mg、0.38 ミリモル、メイブリッジケミカル社) を加えた。16 時間後、反応混合物をシリカゲルの 1 cm プラグを通して濾過した。濃縮後、黄色油状物をラジアルクロマトグラフィー (1 mm シリカゲル層、クロマトロンプレート、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製した。生成物を含有する溶出液を濃縮し、残渣を熱ヘキサン / 酢酸エチルで再結晶し、濾過し、真空乾燥してスルホンアミド 188 (65 mg) を淡黄色結晶で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  9.70 (bs, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.60-

7.56 (m, 2H); 7.42-7.32 (m, 3H); 7.11-7.09 (m, 2H); 4.32 (s, 2H). MS (M-H) 482.9.

【0351】

#### 実施例 189

本実施例はスルホンアミド 189 の合成を例示する。

実施例 188 の方法により、アニリン 187 と 4-アセチルベンゼンスルホニルクロリドを用いて化合物 189 を淡黄色結晶で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  9.50 (bs, 1H); 8.11 (d, 2H); 8.11 (d, 2H); 7.98 (d,

2H); 7.57 (d, 1H); 7.42-7.32 (m, 3H); 7.12-7.06 (m, 2H); 4.33 (s, 2H); 2.61 (s, 3H). MS (M-H): 482.9.

【0352】

#### 実施例 190

本実施例は化合物 190 の合成を例示する。

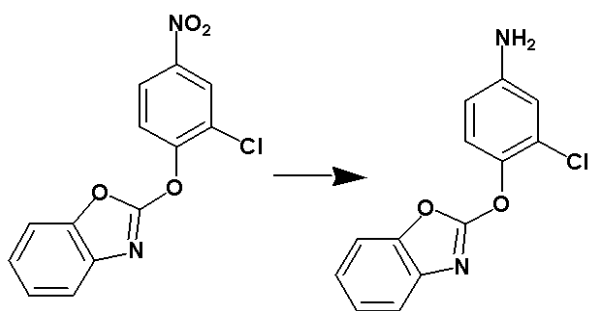
【化154】

10

20

30

40

**190****191**

10

2 - クロロ - 4 - ニトロフェノール (2 g、11.5 ミリモル) を DMF (5 mL) に溶解し、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3.7 g、11.5 ミリモル) で処理した。反応混合物をガス発生が止むまで 50 に加熱した。2 - クロロベンゾオキサゾール (2.65 g、17.3 ミリモル) を加え、ついで 75 まで加温した。5 時間後、熱を除き、反応混合物を脱イオン水 (150 mL) に激しく攪拌しながら注いだ。沈澱物を濾取し、蒸留水で数回洗浄した。生成物を 15 分間空気流下乾燥し、ついで真空下一晩乾燥して化合物 190 (3.4 g) をオフホワイト固体で得た。これは TLC ( $R_f = 0.55$ 、ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) では均一であった。MS (M+H) 291.0

【0353】

20

実施例 191

本実施例は化合物 191 の合成を例示する。上記参照。

丸底フラスコに化合物 190 (2.01 g、6.93 ミリモル)、イソプロピルアルコール (50 mL) および THF (20 mL) を加え、ついでラネーニッケルと水 (50 : 50) の懸濁物 (0.5 mL) を加えた。反応液を水素雰囲気下室温で 24 時間攪拌した。ラネーニッケルをセライト濾過して除き、溶液を真空濃縮した。エタノールとヘキサンから再結晶してアニリン 191 (1.01 g、60%) をオフホワイト針状結晶で得た。MS (M+H) 261.0.

【0354】

実施例 192

30

本実施例は化合物 192 の合成を例示する (下記表参照)。

丸底フラスコにアニリン 191 (144 mg、0.55 ミリモル)、2,4 - ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (221 mg、0.55 ミリモル)、2,6 - ルチジン (97 mg、0.55 ミリモル)、触媒量の DMA P およびアセトン (3.0 mL) を入れ、反応液を一晩攪拌した。メチレンクロリド (20 mL) で反応液を希釈し、1 N HCl (10 mL) と食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮して澄明な油状物を得た。この油状物をさらにシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製した。所望の画分を集め濃縮して固い (stiff) 泡状物を得た。生成物をメチレンクロリドとヘキサンから再結晶して化合物 192 (165 mg、65%) を白色結晶で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.21 (1H, s); 8.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz); 7.92 (1H, d,  $J=2.1$  Hz); 7.69-7.63 (3H, m); 7.48 (1H, dd,  $J=7.3, 4.3$  Hz); 7.31-7.29 (3H, m); 7.18 (1H, dd,  $J=9.0, 2.6$  Hz). MS (M-H) 467.0

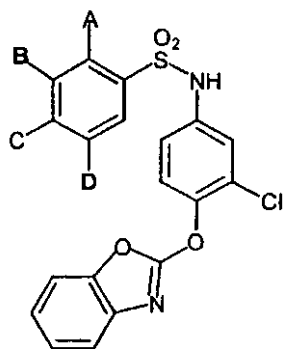
40

【0355】

表 25 の追加の実施例をアニリン 191 と対応するスルホニルクロリドから、実施例 192 の方法で合成した。

【表 25】

表 2 5



実施例	A	B	C	D	(M-H)
192	Cl	H	Cl	H	467
193	Cl	H	Cl	Me	481
194	Me	H	Cl	Me	
195	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	501
196	H	H	-COMe	H	441
197	[2-クロロ-5-ピリジル]				434

【 0 3 5 6 】

実施例 1 9 3

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11.14 (1H, s); 8.14 (1H, s); 7.87 (1H, s); 7.65-7.61 (2H, m); 7.50-7.48 (1H, m); 7.32-7.28 (3H, m); 7.19 (1H, dd, *J*=8.9, 2.7 Hz); 2.40 (3H, s).  
MS (M-H) 481

【 0 3 5 7 】

実施例 1 9 4

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.92 (1H, s); 7.94 (1H, s); 7.65-7.60 (2H, m); 7.54 (1H, s); 7.49 (1H, dd, *J*=4.8, 1.6 Hz); 7.31-7.27 (3H, m); 7.16 (1H, dd, *J*=8.9, 2.6 Hz); 2.56 (3H, s); 2.36 (3H, s).

【 0 3 5 8 】

実施例 1 9 5

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 11.36 (1H, s); 8.32 (1H, d); 8.18 (1H, s); 7.97 (1H, dd); 7.64 (2H, dd); 7.47 (1H, d); 7.31 (3H, m); 7.20 (1H, dd). MS (M-H) 501.

【 0 3 5 9 】

実施例 1 9 6

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) (*d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 10.96 (1H, s); 8.15 (2H, dd); 7.97 (2H, d); 7.62 (2H, d); 7.49 (1H, t); 7.31 (3H, m); 7.22 (1H, t); 2.62 (3H, s). MS (M-H) 441.0

【 0 3 6 0 】

実施例 1 9 7

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.04 (1H, s); 8.89 (1H, s); 8.34 (1H, dd); 8.05 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 7.52 (1H, t); 7.38 (1H, d); 7.25 (1H, t); 7.19 (1H, t); 2.62 (3H, s). MS (M-H) 434.0

【 0 3 6 1 】

実施例 1 9 8

3 - クロロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)ニトロベンゼン(1 9 8)の調製  
3 - ヒドロキシキノリン(1.00 g)と3 - クロロ - 4 - フルオロニトロベンゼン(1.21 g)のアセトン(20 ml)溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.86 g)を加え、混合物を1時間還流した。冷却後、反応混合物を短いセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮して化合物 1 9 8 (2.07 g、定量的)を褐色油状物で得た。 10

$^1\text{H}$  NMR(300MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.02(1H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 7.61(1H, m), 7.72-7.80(3H, m), 8.10-8.18(2H, m), 8.45(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.82(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ).

【 0 3 6 2 】

実施例 1 9 9

3 - クロロ - 4 - (キノリン - 3 - イルオキシ)フェニルアミン(1 9 9)の調製  
ニトロベンゼン 1 9 8 (2.07 g)と $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1.84 g)のEtOH(40 ml) - 水(10 ml)溶液に鉄粉(1.92 g)を加え、混合物を1時間還流した。冷却後、反応混合物を短いセライトパッドで濾過し、濾液を濃縮し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (30 ml)で希釈し、AcOEt(30 ml)で抽出した。集めた有機層を食塩水(30 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶媒を濃縮してアニリン 1 9 9 (1.77 g、95%)を黄色固体で得た。 20

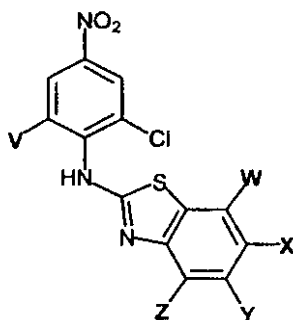
$^1\text{H}$  NMR(300MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.77(2H, brs), 6.63(1H, dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.83(1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.49(1H, m), 7.56-7.64(2H, m), 8.08(1H, m), 8.86(1H,  $J=2.8\text{Hz}$ )

【 0 3 6 3 】

実施例 2 0 0 ~ 2 0 8 の構造式を表 2 6 に例示する。 30

【表 2 6】

表 2 6



10

実施例	V	W	X	Y	Z	MS(M-H)
200	Cl	H	Cl	H	H	372
201	H	H	H	H	H	304
203	H	Cl	H	H	Me	352
204	Cl	Cl	H	Cl	H	406
205	Cl	H	H	H	Me	354 (M+H)
206	Cl	H	Me	H	H	354 (M+H)
207	Cl	Cl	H	H	H	372
208	Cl	H - SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	416

20

## 【 0 3 6 4 】

## 実施例 2 0 0

本実施例は化合物 2 0 0 の合成を例示する。

2 - アミノ - 6 - クロロベンゾチアゾール (3.68 g、20ミリモル) と 1、2、3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン (4.53 g、20ミリモル) を無水 DMSO (10 mL) に溶解した。固体状 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.04 g、22ミリモル) を加え、反応混合物を 150 ° で 4 時間加熱した。放冷後、脱イオン水 (200 mL) に注いだ。微細黄色固体が沈殿し、酢酸エチルに溶解しようとしたが失敗したので、濾過して集めた。黄色固体を酢酸エチル (100 mL) に懸濁し、還流下加熱した。室温まで冷却後、濾過し、酢酸エチルついでヘキサンで洗浄後、真空乾燥してニトロ化合物 2 0 0 (1.06 g) を黄色粉末で得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.37 (s, 2H); 7.76 (bs, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.23 (bs,

1H). MS (M-H) 372

## 【 0 3 6 5 】

## 実施例 2 0 1

本実施例は化合物 2 0 1 の合成を例示する。

2 - クロロ - 4 - ニトロアニリン (2 g) とカリウム t - ブトキシド (12ミリモル) の THF (18 mL) 溶液に 2 - クロロベンゾチアゾール (2.75 g) の THF (6 mL) 溶液を加え、混合物を一晩還流下加熱し、水 (100 mL) に注いで反応を止めた。生成物をメチレンクロリドで抽出し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して化合物 2 0 1 (300 mg) を黄色固体で得た。

40

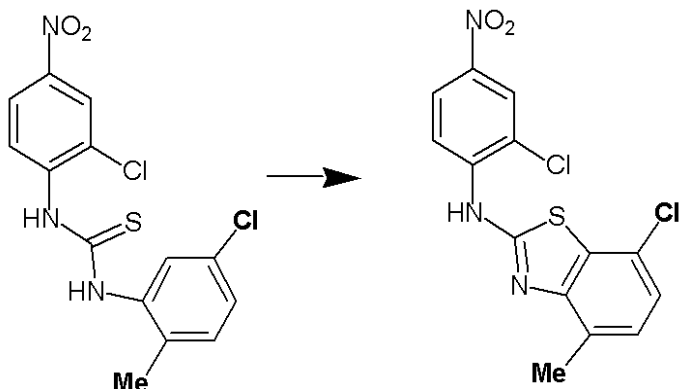
$^1\text{H}$  NMR (d6-アセトン)  $\delta$  9.74 (br s, 1H), 9.214 (br d, 1H), 8.346 (m, 2H), 7.891 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.794 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.466 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.321 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H). MS (M-H) 304.

【 0 3 6 6 】

#### 実施例 2 0 2

本実施例は化合物 2 0 2 の合成を例示する。

【 化 1 5 5 】



202

203

アブザールら (Ind. J. Chem 20B, 230-233 (1981)) の方法により、2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルイソチオシアネート (ランカスター、0.95 g) を 2 - アミノ - 4 - クロロトルエン (0.69 g) と、還流アセトン中でカップリングして混合チオウレア 2 0 2 (1.5 g) を得た

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.021 (s, 1H), 9.789 (s, 1H), 8.373 (m, 1H), 8.197 (m, 2H), 7.441 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.315 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.268 (dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz, 1H), 2.237 (s, 3H). MS (M+H) 356. 元素分析 : 47.20 %C, 3.11 %H, 11.80 %N; 実測値 : 47.24 %C, 3.15 %N, 11.69 %N.

【 0 3 6 7 】

#### 実施例 2 0 3

本実施例は化合物 2 0 3 の合成を例示する。

チオウレア 2 0 2 (0.63 g) のクロロホルム (6 mL) 冷溶液に臭素 (0.6 g) をゆっくりと加え、混合物を 2 時間還流下加熱した。冷却後、固体を濾過して集め、アセトンとトリチュレーションしてベンゾチアゾール 2 0 3 を HBr 塩 (0.5 g) で得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.989 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.365 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.291 (dd,  $J=9.2, 2.8$  Hz, 1H), 7.259 (m, 2H), 5.4 (br s), 2.557 (s, 3H). MS (M-H) 352. 元素分析 : 計算値 : M+0.9HBr: 39.38 %C, 2.34 %H, 9.84 %N; 実測値 : 39.44 %C, 2.35 %H, 9.66 %N.

【 0 3 6 8 】

#### 実施例 2 0 4

本実施例は化合物 2 0 4 の合成を例示する。

実施例 2 0 2 および 2 0 3 の方法により、2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルイソチオシアネート (GB 1 1 3 1 7 8 0 (1 9 6 6)) を 3, 5 - ジクロロアニリンとカップリングし、対応する混合チオウレアを得、これを臭素と閉環反応させて、次の反応に適したベンゾチアゾール 2 0 4 を得た。MS (M-H) 406

## 【 0 3 6 9 】

## 実施例 2 0 5

実施例 2 0 0 の方法により、黄色固体のベンゾチアゾール 2 0 5 を 7 8 % の収率で得た。  
MS (M+H) 354.

## 【 0 3 7 0 】

## 実施例 2 0 6

実施例 2 0 0 の方法により、黄色固体のベンゾチアゾール 2 0 6 を 3 0 % の収率で得た。  
MS (M+H) 354.

10

## 【 0 3 7 1 】

## 実施例 2 0 7

本実施例は化合物 2 0 7 の合成を例示する。

2, 7 - ジクロロベンゾチアゾール(実施例 7 3 . 2 ) ( 0 . 8 5 g、4 . 2 ミリモル)および 2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロアニリン(2 . 1 g、1 0 . 4 ミリモル)を無水 D M S O ( 1 0 m L ) に溶解し、固体 C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 . 1 g、1 2 . 5 ミリモル)を加え、反応混合物を 8 0 °C で 1 6 時間加熱した。放冷後、脱イオン水(2 0 0 m L)に注ぎ、過剰の炭酸セシウムを酢酸で中和した。水層を 2 × 1 0 0 m L の酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥、濾過し、濃縮して黄褐色固体を得た。本化合物の不溶性のため精製ができず、よって粗生成物のままで次の反応に直接用いた。

20

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) (d<sub>6</sub>-アセトン) δ 10.35 (bs, 1H); 8.36 (s, 2H); 7.37 (t, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.21 (dd, 1H). MS (M-H) 371.9.

## 【 0 3 7 2 】

## 実施例 2 0 8

実施例 2 0 2 および 2 0 3 の方法により、2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルイソチオシアネート(GB 1 1 3 1 7 8 0 (1 9 6 6))をメチル - (4 - アミノフェニル)スルホンとカップリングさせ、対応する混合チオウレアを得、これを臭素と閉環させて次の反応に使用できるベンゾチアゾール 2 0 8 を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.44 (s, 2H), 8.28 (br s, 2H), 7.82 (br d, 1H), 7.41 (br d, 1H), 3.19 (s, 3H). MS (M-H) 416.

30

## 【 0 3 7 3 】

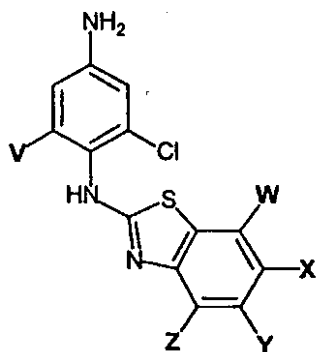
## 実施例 2 0 9 ~ 2 1 6

表 2 6 のニトロ誘導体を実施例 3 2 または実施例 1 7 5 の方法で還元して、表 2 7 に例示の対応するアニリンを得た。

実施例 2 0 9 ~ 2 1 6 の構造式を表 2 7 に例示する。

## 【表 2 7】

表 2.7



実施例	V	W	X	Y	Z	MS (M+H)
209	Cl	H	Cl	H	H	344
210	H	H	H	H	H	276
211	H	Cl	H	H	Me	324
212	Cl	Cl	H	Cl	H	378
213	Cl	H	H	H	Me	324
214	Cl	H	Me	H	H	324
215	Cl	Cl	H	H	H	344
216	Cl	H - SO <sub>2</sub> Me	H	H	H	388

【 0 3 7 4 】

実施例 2 0 9

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-アセトン) δ 8.78 (s, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 6.86 (s, 2H); 5.42 (s, 1H). MS (M+H) 344

【 0 3 7 5 】

実施例 2 1 2

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.91 (br s, 2H). MS (M+H) 378

【 0 3 7 6 】

実施例 2 1 5

粗 2 0 7 を実施例 3 2 の方法により S n C l<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O と還元し、熱酢酸エチル / ヘキサンから再結晶して化合物 2 1 5 (1.14 g) を緑灰色固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-アセトン) δ 8.87 (bs, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.30 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.87 (s, 2H); 5.44 (bs, 2H). MS (M+H) 344.0

【 0 3 7 7 】

実施例 2 1 6

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.17 (s, 3H). MS (M-H) 388

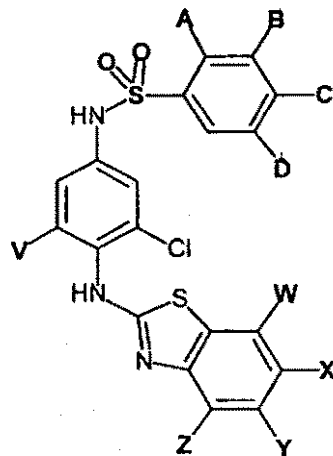
【 0 3 7 8 】

実施例 2 1 7 ~ 2 3 8

表 2 7 のアニリンを実施例 3 または 1 9 2 の方法でスルホニル化することにより、表 2 8 に例示の化合物を得た。

【表 2 8】

表 2 8



実施例 番号	A	B	C	D	V	W	X	Y	Z	MS(M-H)
217	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Cl	H	H	564
218	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	550
219	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	Cl	H	H	584
220	Cl	H	Cl	H	H	H	H	H	H	482
221	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	516
222	Cl	H	Cl	Me	H	H	H	H	H	496
223	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	530
224	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	Cl	H	Me	564
225	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	Cl	H	584
226	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	Cl	H	618
227	Cl	H	Cl	Me	Cl	Cl	H	Cl	H	598
228	Cl	H	Cl	H	Cl	H	H	H	Me	530
229	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	H	Me	564
230	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	H	H	Me	544
231	H	H	-COMe	H	Cl	H	H	H	Me	-
232	Cl	H	Cl	H	Cl	H	Me	H	H	530
233	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	Me	H	H	564
234	Cl	H	Cl	Me	Cl	H	Me	H	H	544
235	Cl	H	Cl	H	Cl	Cl	H	H	H	550
236	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	H	H	584
237	Cl	H	Cl	H	Cl	H	-SO <sub>2</sub> Me	H	H	594
238	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	H	-SO <sub>2</sub> Me	H	H	628

【 0 3 7 9 】

実施例 2 1 7

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  9.19 (bs, 1H); 8.51 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 2.46 (s, 3H). MS (M-H) 563.9

【 0 3 8 0 】

実施例 2 1 8

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  9.19 (bs, 1H); 8.22 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.43 (s, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H). MS (M-H) 549.8

【 0 3 8 1 】

実施例 2 1 9

10

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  10.05 (bs, 1H); 9.22 (bs, 1H); 8.45 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.73 (m, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.28 (dt, 1H). MS (M-H) 583.8.

【 0 3 8 2 】

実施例 2 2 3

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.96 (1H, s), 10.11 (1H, s), 8.12-8.22 (1H, broad), 8.06 (1H, d, 8.6), 7.90 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 7.10-7.20 (3H, m), 2.44 (3H, s). MS (M-H) 529.8

20

【 0 3 8 3 】

実施例 2 2 4

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.11 (1H, s), 10.11 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.16 (2H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10-7.26 (4H, m), 2.43 (3H, s). MS (M-H) 563.9. mp 192.6 °C

【 0 3 8 4 】

実施例 2 2 5

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.49 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.164 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.25 (s, 2H). MS (M-H) 584

30

【 0 3 8 5 】

実施例 2 2 6

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.59 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.368 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.00 (br d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.344 (t,  $J=1.6$  Hz, 1H), 7.274 (d,  $J=1.6$  Hz, 2 H). MS (M-H) 618.

40

【 0 3 8 6 】

実施例 2 2 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.37 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.25 (br s, 2 H), 2.415 (s, 3H). MS (M-H) 598.

【 0 3 8 7 】

実施例 2 2 8

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.44 (1H, broad s); 9.96 (1H, broad s); 8.33 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.99 (1H, dd); 7.43 (1H, broad s); 7.26 (2H, s); 7.07 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.35 (3H, s). MS (M - H) 529.9.

【 0 3 8 8 】

实施例 2 2 9

$^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.26 (1H, broad s); 9.96 (1H, broad s); 8.12 (1H, d); 7.93 (1H, d); 7.69 (1H, dd); 7.43 (1H, broad s); 7.23 (2H, s); 7.08 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.36 (3H, s). MS (M-H) 564.

10

【 0 3 8 9 】

实施例 2 3 0

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.23 (1H, broad s); 9.96 (1H, broad s); 8.14 (1H, s); 7.88 (1H, s); 7.43 (1H, broad s); 7.24 (2H, s); 7.08 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.40 (3H, s); 2.36 (3H, s). MS (M-H) 543.9.

【 0 3 9 0 】

实施例 2 3 1

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.02 (1H, broad s); 9.96 (1H, broad s); 8.16 (2H, d); 7.97 (2H, d); 7.43 (1H, broad s); 7.26 (1H, s); 7.07 (1H, d); 6.97 (1H, t); 2.62 (3H, s); 2.36 (3H, s).

20

【 0 3 9 1 】

实施例 2 3 2

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.28 (1H, broad s); 9.79 (1H, broad s); 8.13 (1H, d); 7.93 (2H, d); 7.70 (1H, dd); 7.44 (1H, broad s); 7.21 (3H, s); 7.05 (1H, d); 2.30 (3H, s). MS (M-H) 529.9.

30

【 0 3 9 2 】

实施例 2 3 3

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.43 (1H, broad s); 9.79 (1H, broad s); 8.34 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.99 (1H, d); 7.44 (1H, broad s); 7.24 (3H, s); 7.04 (1H, d); 2.30 (3H, s). MS (M - H) 564.

40

【 0 3 9 3 】

实施例 2 3 4

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.22 (1H, broad s); 9.79 (1H, broad s); 8.15 (1H, s); 7.89 (1H, s); 7.44 (1H, broad s); 7.23 (3H, s); 7.04 (1H, d); 2.41 (3H, s); 2.31 (3H, s). MS (M - H) 543.9.

【 0 3 9 4 】

实施例 2 3 5

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  9.92 (bs, 1H); 9.35 (bs, 1H); 8.23 (d, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.45 (s, 2H); 7.36-7.29 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H). MS (M-H) 549.8.

【 0 3 9 5 】

実施例 2 3 6

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -アセトン)  $\delta$  8.45 (d, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 7.46 (s, 2H); 7.33-7.29 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H). MS (M-H) 583.8.

10

【 0 3 9 6 】

実施例 2 3 7

$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.43 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.16 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 7.94 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.753 (dd,  $J=8.2, 2$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.265 (s, 2H), 3.22 (s, 3H). MS (M-H) 594.

【 0 3 9 7 】

実施例 2 3 8

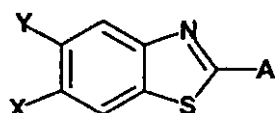
$^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  11.55 (br s, 1H), 10.40 (br s, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.77 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.295 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). MS (M-H) 628.

20

【 0 3 9 8 】

【 表 2 9 】

表 2 9



30

実施例番号	A	X	Y	収率
239	SH	H	CF <sub>3</sub>	92%
240	SH	H	CO <sub>2</sub> H	66%
241	SH	CN	H	97%
243	SH	H	CN	49%
245	SH	H	Me	53%
250	Cl	H	Cl	96%

40

【 0 3 9 9 】

実施例 2 3 9

2 - メルカプト - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール (2 3 9)  
 シャウドリ、N., Synth. Commun. 1996, 26, 20, 3783の類似方法により、O - エチルキ  
 サントゲン酸カリウム塩(ランカスター、7.5 g、46.9ミリモル)を2 - プロモ - 5 -  
 トリフルオロメチルフェニルアミン(アルドリッチ、5.0 g、20.8ミリモル)のN,N  
 - ジメチルホルムアミド(DMF、30 mL)溶液に加えた。混合物を4時間還流下加熱し  
 た。室温まで冷却後、混合物を氷水に注ぎ、2 N HClで酸性とした。固体生成物を濾

50

取し、 $\text{CHCl}_3$ /ヘキサンから再結晶して 239 (4.5 g、92%) を白色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.00 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H),

7.62 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H). MS (M-H) 234.

【0400】

#### 実施例 240

2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (240)

2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (240) (3.5 g、66%) を 4 - クロロ - 3 - ニトロ安息香酸 (フルカ) およびカリウムジチオカルボン酸 O - エチルエステル (ランカスター) から、シャウドリ、N., Synth. Commun. 1996, 26, 20, 3783 の方法で合成した。

10

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.0 (s, 1H), 13.3 (bs, 1H), 7.85-7.79

(m, 3H).

【0401】

#### 実施例 241

2 - メルカプトベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル (241)

標記化合物を実施例 239 の方法を用い、4 - アミノ - 3 - クロロベンゾニトリル (ランカスター、5.0 g、32.7 ミリモル)、O - エチルキサントゲン酸カリウム塩 (ランカスター、11.8 g、73.7 ミリモル) の DMF (40 mL) から合成した。メルカプトベンゾチアゾール (241) (6.1 g、97%) を淡褐色固体で得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.10 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J$

$= 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H). MS (M-H) 191.

【0402】

#### 実施例 242

3 - アミノ - 4 - クロロベンゾニトリル (242)

標記化合物を実施例 32 の方法を用い、4 - クロロ - 3 - ニトロベンゾニトリル (フルカ、11.0 g、60 ミリモル)、塩化スズ 2 水和物 (アルドリッチ、67.8 g、300 ミリモル) から合成した。粗化合物 242 (9.0 g、98%) を黄色を帯びた固体で得た。

30

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H),

6.93 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 5.88 (s, 2H). MS (M-H) 151.

【0403】

#### 実施例 243

2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル (243)

標記化合物を実施例 239 の方法を用い、3 - アミノ - 4 - クロロベンゾニトリル (242) (9.0 g、59.0 ミリモル)、O - エチルキサントゲン酸カリウム塩 (ランカスター、21.23 g、132.7 ミリモル) の DMF (90 mL) から合成した。化合物 243 (5.6 g、49%) を淡褐色固体で得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.10 (br s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.70 (dd,

$J = 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H). MS (M-H) 191.

【0404】

#### 実施例 244

2 - プロモ - 5 - メチルフェニルアミン (244)

標記化合物を実施例 32 の方法により、1 - プロモ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゼン (ランカスター、10.1 g、46.7 ミリモル)、塩化スズ 2 水和物 (アルドリッチ、52.8 g、233 ミリモル) から合成した。粗化合物 244 (8.2 g、99%) を淡褐色油状物

50

で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). MS ( $M+H$ ) 186.

【 0 4 0 5 】

#### 実施例 2 4 5

2 - メルカプト - 5 - メチルベンゾチアゾール (2 4 5)

標記化合物を実施例 2 3 9 の方法を用い、2 - ブロモ - 5 - メチルフェニルアミン (2 4 4) (4.48 g、24.0 ミリモル)、O - エチルキサントゲン酸カリウム塩 (ランカスター、8.70 g、54 ミリモル) の DMF (35 mL) から合成した。メルカプトベンゾチアゾール 2 4 5 (2.31 g、53 %) を淡褐色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.70 (br s, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 2.38 (s, 3H). MS ( $M-H$ ) 180.

【 0 4 0 6 】

#### 実施例 2 4 6 および 2 4 7

2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2 4 6)

2, 3 - ジクロロ安息香酸 (アルドリッチ、40 g、0.21 モル) を濃硫酸 (アクロス、233 mL) 液に、メカニカルオーバーヘッド攪拌下 (mechanical overhead stirrer) - 20 で少量ずつ加えた。添加の間、濃硫酸 (50 mL) の入った分液ロートを 0 に冷却し、発煙硝酸 (アクロス、16.6 mL) をゆっくりと加えた。この溶液を 2, 3 - ジクロロ安息香酸溶液に、反応溶液を - 15 で、あるいは僅かにそれより低温に保つような速度で滴下した。添加完了後、得られた溶液を 3 時間かけて 10 まで温めた。粗固体物質をフリットしたフィルターロートで濾過し、冷水 (200 mL) で洗浄し、空気気流下乾燥し、ついで高圧下乾燥して生成物 (2 4 6) (21.7 g、44 %) を得た。これは 4 % の望ましくない位置異性体 (regioisomer) (2, 3 - ジクロロ - 6 - ニトロ安息香酸 2 4 7) を含有していることが、 $^1\text{H NMR}$  分析により判明した。濾液をゆっくりと氷上に注ぎ、さらに固体が沈殿した。この固体は 2, 3 - ジクロロ - 6 - ニトロ安息香酸 (2 4 7) と 2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2 4 6) の 3 : 1 の混合物であることが、 $^1\text{H NMR}$  分析により判明した。

2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2 4 6) :

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H).

【 0 4 0 7 】

2, 3 - ジクロロ - 6 - ニトロ安息香酸 (2 4 7) :

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H).

【 0 4 0 8 】

#### 実施例 2 4 8

1 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロフェニル) エタノン (2 4 8)

チオニルクロリド (アルドリッチ、125 mL) に 0 でゆっくりと 2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロ安息香酸 (2 4 6) (21.7 g、91.9 ミリモル) を加えた。氷槽を除き、得られた溶液を 17 時間還流下加熱した (特記 : 加熱により酸は完全に溶解した)。常温まで冷却後、過剰のチオニルクロリドを真空除去し、得られた酸クロリドを高真空下 15 時間放置し、さらに精製することなく次の反応に用いた。NaH (60 % 油中分散、アルドリッチ、11.39 g、285 ミリモル) の 1 M DMF 溶液に、0 でゆっくりとジエチルマロン酸 (アルドリッチ、14.65 mL、96.5 ミリモル) を滴下し、得られた溶液を 30 分間攪拌した。酸クロリドを DMF (184 mL) に溶解し、カテーテルを用いてゆっくりと反応混合物に加えた。得られた溶液を 16 時間攪拌し、その間常温になったが、再度 0

に冷却し、ついで過剰の 2 M HCl 水溶液 (200 mL) をゆっくりと加えて反応を止めた。粗反応液に水 (500 mL) と酢酸エチル (500 mL) を加え、水層を酢酸エチル (500 mL) で 3 回抽出し、有機層を集め、飽和食塩水 (500 mL) で 4 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、真空濃縮して油状物を得た。これをさらに精製することなく次の工程に用いた。得られた生成物を酢酸 / 水 / 濃硫酸 (7.7 : 5 : 1) (111 mL) に溶解し、22 時間還流下加熱した。酢酸を減圧除去し、酢酸エチル (200 mL) を加えた。溶液を 2 M NaOH 水溶液中で中和し、EtOAc (200 mL) で 3 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水 (200 mL) で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、ついで減圧濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (30%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサン) で精製してケトン 248 (17.6 g、82%) を淡褐色固体で得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H),

2.65 (s, 3H).

【0409】

#### 実施例 249

2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンチオール (249)

2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンチオール (249) をプライスとスティシー (J. Amer. Chem. Soc. 68, 498-500 (1946)) の方法で、1 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン (アルドリッチ) から 67% 収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.8 (bd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.62 (bd,  $J$

20

$= 8.4$  Hz, 1H), 5.8 (bs, 1H), 3.95 (s, 3H). MS (M-H) 184.

【0410】

#### 実施例 250

2, 5 - ジクロロベンゼンチアゾール (250)

5 - クロロ - ベンゼンチアゾール - 2 - チオール (アルドリッチ、2 g、9.9 ミリモル) をスルフリルクロリド (アルドリッチ、20 mL) にゆっくり加え、1 時間攪拌し、ついで 50 で 15 分間加熱した。混合物を冷却し、氷水の上にゆっくりと注ぎ、30 分間攪拌した。黄色固体の生成物が沈殿し、真空濾過により集め、空気流下乾燥し、ついで高圧下乾燥して、化合物 250 (1.92 g、96%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J = 2.0$ ,

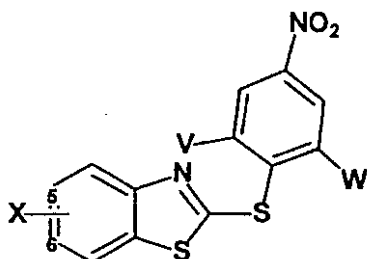
1H), 7.59 (dd,  $J = 8.7, 2.1$  Hz, 1H).

【0411】

【表 30】

表 3 0

表 3 0 は実施例 2 5 1 - 2 6 4 の構造式を例示する



番号	X	V	W	収率
251	5-Cl	Cl	-COMe	52%
252	5-CF <sub>3</sub>	Cl	H	92%
253	5-CO <sub>2</sub> H	Cl	H	66%
254	5-CO <sub>2</sub> Me	Cl	H	100%
255	5-CO <sub>2</sub> H	Cl	Cl	100%
256	5-CO <sub>2</sub> Me	Cl	Cl	100%
257	5-Cl	H	-OMe	75%
258	5-CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	99%
259	5-CF <sub>3</sub>	Cl	-COMe	75%
260	6-CN	Cl	Cl	99%
261	6-CN	Cl	H	93%
262	5-CN	Cl	Cl	99%
263	5-CN	Cl	H	92%
264	5-Me	Cl	-COMe	98%

## 【 0 4 1 2 】

## 実施例 2 5 1

1 - [ 3 - クロロ - 2 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) - 5 - ニトロフェニル ] エタノン ( 2 5 1 )

5 - クロロ - 2 - メルカプトベンゾチアゾール ( アルドリッチ、5.55 g、27.5 ミリモル ) の 0.55 M DMF 溶液に常温下 NaH ( 60 % 油中分散、アルドリッチ、1.2 g、30.0 ミリモル ) を少量ずつ滴下し、1 - ( 2,3 - ジクロロ - 5 - ニトロフェニル ) エタノン ( 2 4 8 ) ( 5.83 g、25 ミリモル ) を追加した。アセトフェノンを添加すると、反応溶液は明橙色から深赤色に変わり、60 で 1 時間加熱した。混合物を 2 ~ 3 分間放冷し、水 ( 250 mL ) をゆっくりと添加して生成物が沈殿した。1 時間攪拌後、生成物を漏斗を用いて減圧濾過して集め、3 時間空気気流下乾燥し、MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 : 1、200 mL ) とトリチュレーションすることにより、橙色固体の 2 5 1 ( 5.2 g、52 % ) を得た。母液をカラムクロマトグラフィー ( 無水展開、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で精製することによりさらに 3.77 g ( 39 % ) を単離した。

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) δ 8.68 ( d, J = 2.5 Hz, 1H ), 8.6 ( d, J = 2.4 Hz, 1H ),

8.05 ( d, J = 8.6 Hz, 1H ), 7.95 ( d, J = 2.0 Hz, 1H ), 7.56 ( dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H ), 2.65 ( s, 3H ).

## 【 0 4 1 3 】

実施例 2 5 2

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール (2 5 2)

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール (2 5 2) を、2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (アルドリッチ) と 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - チオール (2 3 9) から実施例 2 5 1 と同様に 9 2 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.38-8.32 (m, 2 H), 8.05

(d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.8 (bd,  $J=9.9$

10

Hz, 1H).

【 0 4 1 4 】

実施例 2 5 3

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 5 3)

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 を、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 4 0) と 2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン (アルドリッチ) から実施例 2 5 1 と同様に 6 6 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.42 (bs, 1 H), 8.27 (dd,

20

$J=8.7, 2.4$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.0 (dd,  $J=8.4, 1.4$

Hz, 1H). MS (M-H) 365.

【 0 4 1 5 】

実施例 2 5 4

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 メチルエステル (2 5 4)

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 5 3) (1.38 g、3.8 ミリモル) の 10 % MeOH / THF の 0.25 M 溶液に (トリメチルシリル) ジアゾメタンの 2 M ヘキサン溶液 (アルドリッチ、2.1 mL、4.1 ミリモル) を加え、得られた溶液を 18 時間攪拌した。粗反応混合物を真空濃縮してエステル 2 5 4 (1.4 g、100 %) を得、これをさらに精製することなく用いた。

30

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.6 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J=1.4$  Hz, 1 H),

8.28 (dd,  $J=8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.0 (dd,  $J=$

8.4, 1.4 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H).

【 0 4 1 6 】

実施例 2 5 5

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 5 5)

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 5 5) を、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 (2 4 0) と 1, 2, 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン (アルドリッチ) から実施例 2 5 1 と同様の方法により 100 % の収率で合成した。

40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.2 (bs, 1H), 8.6 (s, 2H), 8.31 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H),

8.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J=8.5, 1.4$  Hz, 1H). MS (M-H) 399.

【 0 4 1 7 】

50

実施例 2 5 6

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル(2 5 6)

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル(2 5 6)を、2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸 2 5 5 から実施例 2 5 4 と同様の方法で 1 0 0 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.6 (s, 2H), 8.33 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H),

8.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 3.9 (s, 3H).

10

【 0 4 1 8 】

実施例 2 5 7

5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール(2 5 7)

5 - クロロ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール(2 5 7)を、2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンチオール(2 4 9)と 2, 5 - ジクロロベンゾチアゾール(2 5 0)から実施例 2 5 1 と同様に 7 5 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (bd,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 2.0$ , 1H),

7.99-7.94 (m, 3H), 7.48 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

20

【 0 4 1 9 】

実施例 2 5 8

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール(2 5 8)

2 - メルカプト - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール(2 3 9)(4 7 0 mg、2.0 ミリモル)の DMF (2 0 mL) 溶液に NaH (アルドリッチ、6 0 %ヘキサン懸濁、8 0 mg、2.0 ミリモル)を加えた。反応混合物を常温で 2 0 分間攪拌後、1, 2, 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン(アクロス、4 5 2 mg、2.0 ミリモル)を加えた。混合物を 6 0 で 4 時間加熱後、室温まで冷却した。混合物を水中に注ぎ、1 時間攪拌した。固体生成物を減圧濾過して集め、淡黄色固体の 2 5 8 (8 4 0 mg、9 9 %)を得、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。

30

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 2H), 8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.21 (br s,

1H), 7.74 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H). MS (M+H) 425.

【 0 4 2 0 】

実施例 2 5 9

1 - [3 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]エタノン(2 5 9)

標記化合物を実施例 2 5 8 の方法を用い、5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - チオール(2 3 9)(4 7 0 mg、2.0 ミリモル)、1 - (2, 3 - ジクロロ - 5 - ニトロフェニル)エタノン(2 4 8)(4 6 6 mg、2.0 ミリモル)および NaH (アルドリッチ、6 0 %懸濁、8 0 mg、2.0 ミリモル)の DMF (2 0 mL) から合成した。化合物 2 5 9 (7 5 0 mg、8 7 %)を黄色固体で得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H),

8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 2.65 (s, 3H). MS

(M+H) 433.

【 0 4 2 1 】

実施例 2 6 0

50

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(260)

標記化合物を実施例 258 の方法を用い、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(241)(960 mg、5.0 ミリモル)、1, 2, 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン(アクロス、1.13 g、5.0 ミリモル)および NaH(アルドリッチ、60%懸濁、200 mg、5.0 ミリモル)の DMF (25 mL) から合成した。化合物 260 (1.9 g、99%) を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 2H), 8.58 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J =$

8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.5, 1.8$  Hz, 1H).

10

【0422】

#### 実施例 261

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(261)

標記化合物を実施例 258 の方法を用い、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(241)(960 mg、5.0 ミリモル)、2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン(アルドリッチ、878 mg、5.0 ミリモル)および NaH(アルドリッチ、60%懸濁、200 mg、5.0 ミリモル)の DMF (25 mL) から合成した。化合物 261 (1.62 g、93%) を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H),

20

8.29 (dd,  $J = 8.6, 2.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.91 (dd,

$J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H). MS (M+H) 348.

【0423】

#### 実施例 262

2 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(262)

標記化合物を実施例 258 の方法を用い、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(243)(960 mg、5.0 ミリモル)、1, 2, 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン(アクロス、1.13 g、5.0 ミリモル)および NaH(アルドリッチ、60%懸濁、200 mg、5.0 ミリモル)の DMF (25 mL) から合成した。化合物 262 (1.9 g、99%) を黄色固体で得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 2H), 8.38 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J =$

8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H).

【0424】

#### 実施例 263

2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(263)

40

標記化合物を実施例 258 の方法を用い、2 - メルカプトベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(243)(960 mg、5.0 ミリモル)、2 - クロロ - 1 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼン(アルドリッチ、878 mg、5.0 ミリモル)および NaH(アルドリッチ、60%懸濁、200 mg、5.0 ミリモル)の DMF (25 mL) から合成した。化合物 263 (1.60 g、92%) を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 1.2$

Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.7, 2.5$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H),

7.85 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H). MS (M+H) 348.

50

## 【 0 4 2 5 】

## 実施例 2 6 4

1 - [3 - クロロ - 2 - (5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル) - 5 - ニトロフェニル]エタノン(2 6 4)

標記化合物を実施例 2 5 8 の方法を用い、5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - チオール(2 4 5)(1.90 g、10.5 ミリモル)、1 - (2,3 - ジクロロ - 5 - ニトロフェニル)エタノン(2 4 8)(2.45 g、10.5 ミリモル)および NaH (アルドリッチ、60 % 懸濁、420 mg、10.5 ミリモル)の DMF (20 mL) から合成した。化合物 2 6 4 (3.87 g、98 %) を黄色固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS (M+H) 379.

10

## 【 0 4 2 6 】

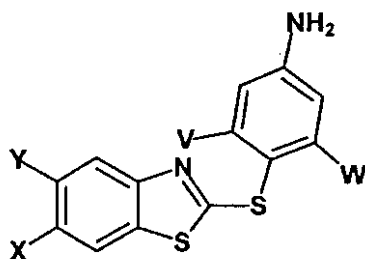
実施例 2 6 5 ~ 2 7 6 : 表 3 0 の化合物を還元して、表 3 1 の化合物を得る。

## 【 表 3 1 】

表 3 1

表 3 1 は実施例 2 6 5 - 2 7 6 の構造式を例示する

20



番号	X	Y	V	W	収率
265	H	Cl	Cl	COMe	83%
266	H	CF <sub>3</sub>	Cl	H	97%
267	H	CO <sub>2</sub> Me	Cl	H	96%
268	H	CO <sub>2</sub> Me	Cl	Cl	93%
269	H	Cl	H	OMe	100%
270	H	CF <sub>3</sub>	Cl	Cl	96%
271	H	CF <sub>3</sub>	Cl	COMe	100%
272	CN	H	Cl	Cl	98%
273	CN	H	Cl	H	93%
274	H	CN	Cl	Cl	80%
275	H	CN	Cl	H	93%
276	H	Me	Cl	COMe	68%

30

40

## 【 0 4 2 7 】

## 実施例 2 6 5

1 - [5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - (5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]エタノン(2 6 5)

50

1 - [ 3 - クロロ - 2 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) - 5 - ニトロフェニル ] エタノン ( 2 5 1 ) ( 4 . 0 8 g 、 1 0 . 2 6 ミリモル ) の E t O H ( ゴールドシールド ) : T H F ( アルドリッチ ) : 水の混液 ( 2 : 2 : 1 ) の 0 . 1 4 M 溶液に  $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$  ( アルドリッチ、 2 . 7 4 g 、 5 1 . 2 9 ミリモル ) ついで鉄 ( 0 ) 粉 ( アルドリッチ、 2 . 8 6 g 、 5 1 . 2 9 ミリモル ) を加えた。得られた溶液を 2 . 5 時間還流下激しく攪拌しながら加熱した。T L C と質量スペクトル分析が出発物質とヒドロキシルアミン中間体の存在を示したので、さらに 5 当量の  $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$  と鉄粉を順次追加し、反応混合物をさらに 1 . 7 5 時間還流を続けた。熱い反応溶液を直ちにセライトプラグで濾過し、セライトを大量の酢酸エチルで洗浄した。有機層を真空濃縮し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) と  $\text{NaHCO}_3$  ( 1 0 0 m L ) に再懸濁し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水 ( 1 0 0 m L ) で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー ( 1 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ) で精製して化合物 2 6 5 ( 3 . 1 4 g 、 8 3 % ) を黄色固体で得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS (M+H) 369.

#### 【 0 4 2 8 】

##### 実施例 2 6 6

3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニルアミン ( 2 6 6 )  
3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニルアミン ( 2 6 6 ) を、 2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール ( 2 5 2 ) から、実施例 9 0 と同様にして 9 7 % の収率で合成した。

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.2-8.12 (m, 2 H), 7.65 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.9 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.7 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 6.25 (bs, 2 H). MS (M-H) 359.

30

#### 【 0 4 2 9 】

##### 実施例 2 6 7

2 - ( 4 - アミノ - 2 - クロロフェニルスルファニル ) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 6 7 )  
2 - ( 4 - アミノ - 2 - クロロフェニルスルファニル ) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 6 7 ) を、 2 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル ) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 5 4 ) から実施例 9 0 の方法により 9 6 % の収率で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.3 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 7.88 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H), 3.9 (s, 3H). MS (M-H) 349.

40

#### 【 0 4 3 0 】

##### 実施例 2 6 8

2 - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェニルスルファニル ) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 6 8 )  
2 - ( 4 - アミノ - 2 , 6 - ジクロロフェニルスルファニル ) ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 6 8 ) を、 2 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファ

50

ニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル( 2 5 6 )から実施例 9 0 と同様にして 9 3 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.34 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H),

7.93 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.9 (s, 2H), 6.5 (s, 2H), 3.9 (s, 3H). MS (M-H) 383.

【 0 4 3 1 】

#### 実施例 2 6 9

4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) - 3 - メトキシフェニルアミン( 2 6 9 )

4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) - 3 - メトキシフェニルアミン( 2 6 9 )を、 5 - クロロ - 2 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニルスルファニル )ベンゾチアゾール( 2 5 7 )から実施例 2 6 5 の方法により 1 0 0 % の収率で合成した。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.9 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.0$ ,

1H), 7.34 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.3 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.29

(dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.7 (s, 3H). MS (M+H) 323.

【 0 4 3 2 】

#### 実施例 2 7 0

3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル )フェニルアミン( 2 7 0 )

2 - ( 2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル ) - 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール( 2 5 8 ) ( 8 4 0 m g 、 1 . 9 8 ミリモル ) の酢酸エチル ( 2 0 m L ) 溶液に塩化スズ 2 水和物 ( アルドリッチ 、 2 . 1 5 g 、 9 . 5 2 ミリモル ) を加え、得られた混合物を 3 時間還流下加熱した。室温まで冷却後、混合物に過剰の 4 N NaOH 水溶液を加え、得られた混合物を 2 0 分間攪拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、食塩水で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、真空濃縮して化合物 2 7 0 ( 7 5 5 m g 、 9 6 % ) を淡黄色固体で得、これをさらに精製することなく次に反応に用いた。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20-8.15 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H),

6.88 (s, 2H), 6.50 (s, 2H). MS (M+H) 395.

【 0 4 3 3 】

#### 実施例 2 7 1

1 - [ 5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル )フェニル ]エタノン( 2 7 1 )

標記化合物を実施例 2 7 0 の方法を用い、 1 - [ 3 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル )フェニル ]エタノン( 2 5 9 ) ( 7 5 0 m g 、 1 . 6 7 ミリモル ) 、 塩化スズ 2 水和物 ( アルドリッチ 、 1 . 8 9 g 、 8 . 3 7 ミリモル ) から合成した。化合物 2 7 1 ( 7 5 5 m g 、 1 0 0 % ) を黄色状固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.20-8.13 (m, 2H), 7.66 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1H),

6.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). MS (M+H)

403.

【 0 4 3 4 】

#### 実施例 2 7 2

2 - ( 4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェニルスルファニル )ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル( 2 7 2 )

標記化合物を実施例 2 7 0 の方法を用い、 2 - ( 2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルス

10

20

30

40

50

ルファニル)ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(260)(1.9 g、4.97ミリモル)、塩化スズ2水和物(アルドリッチ、5.62 g、24.9ミリモル)から合成した。化合物272(1.72 g、98%)を黄色状固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.53 (s, 2H). MS (M+H) 352.

【0435】

#### 実施例 273

2 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(273)

標記化合物を実施例 270 の方法を用い、2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 6 - カルボニトリル(261)(1.6 g、4.6ミリモル)、塩化スズ2水和物(アルドリッチ、5.21 g、23.1ミリモル)から合成した。化合物273(1.36 g、93%)を黄色状固体で得た。MS (M+H) 318.

【0436】

#### 実施例 274

2 - (4 - アミノ - 2,6 - ジクロロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(274)

標記化合物を実施例 270 の方法を用い、2 - (2,6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(262)(1.9 g、4.97ミリモル)、塩化スズ2水和物(アルドリッチ、5.62 g、24.9ミリモル)から合成した。化合物274(1.40 g、80%)を黄色状固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.50 (s, 2H). MS (M+H) 352.

【0437】

#### 実施例 275

2 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(275)

標記化合物を実施例 270 の方法を用い、2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロフェニルスルファニル)ベンゾチアゾール - 5 - カルボニトリル(263)(1.59 g、4.58ミリモル)、塩化スズ2水和物(アルドリッチ、5.18 g、22.9ミリモル)から得た。化合物275(1.35 g、93%)を黄色状固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H). MS (M+H) 318.

【0438】

#### 実施例 276

1 - [5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]エタノン(276)

1 - [3 - クロロ - 5 - ニトロ - 2 - (5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]エタノン(264)(3.87 g、10.2ミリモル)のEtOH / THF / 水(2 : 2 : 1)溶液に塩化アンモニウム(アルドリッチ、2.74 g、51.2ミリモル)と鉄粉(アルドリッチ、2.87 g、51.2ミリモル)を加え、混合物を3時間還流した。混合物を熱いうちにセライトパッドで濾過し、セライトパッドを酢酸エチルで洗浄した。濾液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、酢酸エチル(150 mL)で3回抽出した。有機層を集め、食塩水(100 mL)で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィ(0 ~ 15 % 酢酸エチル / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して、化合物276(2.4

10

20

30

40

50

2 g、68%)を淡黄色固体で得た。

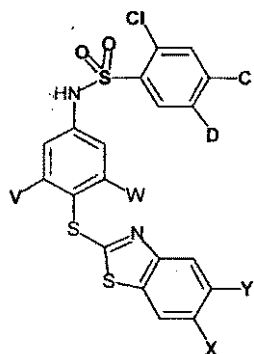
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS (M+H) 349.

【 0 4 3 9 】

実施例 277 ~ 307 : 表 3 1 のアニリン化合物を、特に限定しない限り実施例 277 の方法でスルホニル化して表 3 2 の化合物を得た。

【 表 3 2 】

表 3 2



## 実施例

番号	C	D	V	W	X	Y	MS(M-H)	収率
277	CF <sub>3</sub>	H	COMe	Cl	H	Cl	609	72%
278	Cl	H	COMe	Cl	H	Cl	575	39%
279	Cl	Me	COMe	Cl	H	Cl	589	73%
280	Cl	H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	567	68%
281	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	601	70%
282	Cl	H	H	Cl	H	CO <sub>2</sub> Me	557	68%
283	Cl	H	Cl	Cl	H	CO <sub>2</sub> Me	557	68%
284	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	CONH <sub>2</sub>	H	576	14%
285	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	CONH <sub>2</sub>	H	610	55%
286	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	CN <sub>4</sub> H	H	601	67%
287	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	CN <sub>4</sub> H	H	635	65%
288	CF <sub>3</sub>	H	H	OMe	H	Cl	563	72%
289	Cl	H	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	601	61%
290	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	CF <sub>3</sub>	635	76%
291	Cl	H	COMe	Cl	H	CF <sub>3</sub>	609	32%
292	CF <sub>3</sub>	H	COMe	Cl	H	CF <sub>3</sub>	643	29%
293	Cl	H	Cl	Cl	CN	H	558	71%
294	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	CN	H	592	83%
295	Cl	H	H	Cl	CN	H	524	88%
296	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	CN	H	558	64%
297	Cl	H	Cl	Cl	H	CN	558	66%
298	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	CN	592	72%
299	Cl	H	H	Cl	H	CN	524	58%
300	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CN	558	58%
301	Cl	H	Cl	Cl	H	CN <sub>4</sub> H	601	77%
302	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	H	CN <sub>4</sub> H	635	82%
303	Cl	H	Cl	Cl	H	CONH <sub>2</sub>	601	77%
304	Cl	H	H	Cl	H	CN <sub>4</sub> H	567	78%
305	CF <sub>3</sub>	H	H	Cl	H	CN <sub>4</sub> H	601	83%
306	CF <sub>3</sub>	H	COMe	Cl	H	Me	589	73%
307	Cl	Me	COMe	Cl	H	Me	569	74%

【 0 4 4 0 】

## 実施例 2 7 7

N - [ 3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド (2 7 7)

10

20

30

40

50

1 - [ 5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]エタノン( 2 6 5 )( 4 . 1 2 g、 1 1 . 1 9 ミリモル)の 1 M ピリジン(アルドリッチ)溶液に、 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド( 3 . 7 5 g、 1 3 . 4 3 ミリモル)を加え、混合物を 9 0 で 1 . 5 時間加熱した。粗反応混合物を真空濃縮し、 2 M H C l 水溶液( 1 0 0 m L )と酢酸エチル( 1 0 0 m L )の間で分配し、酢酸エチル( 1 0 0 m L )で 3 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水( 1 0 0 m L )で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー( 0 ~ 5 %  $\text{Et}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ )で精製し、 0 . 5 m L の Me O H を添加した  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサンとトリチュレーションして化合物 2 7 7 ( 4 . 9 g、 7 2 % ) をオフホワイト固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.9 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H),

10

8.23 (s, 1H), 8.01 (bd,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). MS (EI):  $m/z$  609 (38, M-H), 610 (10, M-H), 611 (50, M-H), 612 (12, M-H), 613 (20, M-H), 614 (5, M-H), 615 (3, M-H).

【 0 4 4 1 】

#### 実施例 2 7 8

実施例 9 3 の方法による N - [ 3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド( 2 7 8 )

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.1-7.95 (m, 2 H), 7.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). MS (M-H) 575.

【 0 4 4 2 】

#### 実施例 2 7 9

N - [ 3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド( 2 7 9 )

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.93-7.9 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.3 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). MS (M-H) 589.

【 0 4 4 3 】

#### 実施例 2 8 0

2 , 4 - ジクロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド( 2 8 0 )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.6 (s, 1 H), 8.23-8.16 (m, 3 H), 7.96

40

(bs, 1 H), 7.88 (bd,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 2 H), 7.4 (bs, 1H), 7.23 (bd,  $J = 10.7$  Hz, 1 H). MS (M-H) 567.

【 0 4 4 4 】

#### 実施例 2 8 1

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド( 2 8 1 )

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.8 (s, 1 H), 8.4 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 8.23 (bs, 1 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 8.03 (bd,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 7.9 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (bd,  $J$  = 10.1 Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1 H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.5, 2.4 Hz, 1 H). MS (M-H) 601.

【 0 4 4 5 】

実施例 2 8 2

2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 8 2 )

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.5 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.08 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 9.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.88 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.4 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1 H), 3.9 (s, 3H). MS (M-H) 557.

【 0 4 4 6 】

実施例 2 8 3

実施例 9 3 の方法による 2 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ( 2 8 3 )

20

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.9 (s, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 8.22 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 8.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.0 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.4 (s, 2H), 3.9 (s, 3H). MS (M-H) 591.

【 0 4 4 7 】

実施例 2 8 4

2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸アミド ( 2 8 4 )  
2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸アミド ( 2 8 4 ) を、 2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 6 ) から実施例 3 0 3 の方法により 1 4 % の収率で合成した。

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 8.42 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 8.21 (bs, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.94 (dd,  $J$  = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J$  = 8.5, 2.1 Hz, 1H). MS (M-H) 576.

40

【 0 4 4 8 】

実施例 2 8 5

2 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸アミド ( 2 8 5 )  
2 - [ 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホニルアミノ ) フェニルスルファニル ] ベンゾチアゾール - 6 - カルボン酸アミド ( 2 8 5 ) を、 2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 4 ) から実施例 3 0 3 の方法により 5 5 % の収率で得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.0 (bs, 1H), 8.48-8.4 (m, 2H), 8.23 (bs, 1H), 8.05-8.0 (m, 2H), 7.95 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.4 (s, 2H). MS (M-H) 610.

【 0 4 4 9 】

実施例 2 8 6

2 - クロロ - N - { 3 - クロロ - 4 - [ 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ] フェニル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

10

2 - クロロ - N - { 3 - クロロ - 4 - [ 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ] フェニル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 6 ) を 2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 6 ) から実施例 3 0 1 の方法により 6 7 % の収量で合成した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (bs, 1H), 8.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.2 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H). MS (M-H) 601.

20

【 0 4 5 0 】

実施例 2 8 7

2 - クロロ - N - { 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [ 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ] フェニル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 7 )

2 - クロロ - N - { 3 , 5 - ジクロロ - 4 - [ 6 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ] フェニル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 7 ) を 2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 4 ) から実施例 3 0 1 の方法で合成した。

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (bs, 1H), 8.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.24 (bs, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.4 (bs, 2H). MS (M-H) 635.

【 0 4 5 1 】

実施例 2 8 8

実施例 9 3 の方法による 2 - クロロ - N - [ 4 - ( 5 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) - 3 - メトキシフェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 8 8 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.5 (s, 1H), 8.4 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.2 (bs, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.83 (dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz, 1H), 3.8 (s, 3H). MS (M-H) 563.

40

【 0 4 5 2 】

実施例 2 8 9

2 , 4 - ジクロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル ) フェニル ] ベンゼンスルホンアミド ( 2 8 9 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.25-8.15 (m, 3H), 7.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.38 (s, 2H). MS (M-H) 601

【 0 4 5 3 】

実施例 2 9 0

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 0 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.26-8.15 (m, 3H), 8.03 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H). MS (M-H) 635.

10

【 0 4 5 4 】

実施例 2 9 1

N - [ 3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ( 2 9 1 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.80 (br s, 1H), 8.25 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.97 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 8.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.47 (s, 3H). MS (M-H) 609.

20

【 0 4 5 5 】

実施例 2 9 2

N - [ 3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ( 5 - トリフルオロメチルベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 2 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 3H), 8.01 (dd,  $J = 8.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). MS (M-H) 643.

30

【 0 4 5 6 】

実施例 2 9 3

2 , 4 - ジクロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド ( 2 9 3 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.49 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (s, 2H). MS (M-H) 558.

40

【 0 4 5 7 】

実施例 2 9 4

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 4 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.49 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J = 8.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H). MS (M-H) 592.

【 0 4 5 8 】

実施例 2 9 5

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド ( 2 9 5 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H). MS (M-H) 524.

10

【 0 4 5 9 】

実施例 2 9 6

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 6 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 6 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.78 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.02 (br d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H). MS (M-H) 558.

20

【 0 4 6 0 】

実施例 2 9 7

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド ( 2 9 7 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (br s, 1H), 8.36 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (s, 2H). MS (M-H) 558.

30

【 0 4 6 1 】

実施例 2 9 8

2 - クロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 2 9 8 )

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.98 (br s, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H). MS (M-H) 592.

40

【 0 4 6 2 】

実施例 2 9 9

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.60 (br s, 1H), 8.36 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H). MS (M-H) 524.

【 0 4 6 3 】

実施例 3 0 0

2 - クロロ - N - [ 3 - クロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 0 0 )

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.70 (br s, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 8.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 1H). MS (M-H) 558.

【 0 4 6 4 】

実施例 3 0 1

2, 4 - ジクロロ - N - { 3, 5 - ジクロロ - 4 - [ 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル)ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル]フェニル } ベンゼンスルホンアミド ( 3 0 1 )

20

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド ( 2 9 7 ) ( 2 5 0 m g、0.45 ミリモルのトルエン ( 5 m L ) 溶液にアジドトリメチルシラン (アルドリッチ、0.12 mL、0.90 ミリモル) とジブチルチン オキシド (アルドリッチ、11 m g、0.045 ミリモル) を加え、反応混合物を 90 で一晩 ( 1 5 時間 ) 加熱した。1 M H C l 水溶液 ( 5 0 m L ) と氷を加え、粗反応混合物を E t O A c ( 5 0 m L ) で 3 回抽出した。有機層を集め、食塩水 ( 1 0 0 m L ) で 2 回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー ( 2 0 % E t O A c /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、ついで 1 0 % M e O H /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製して生成物 ( 2 0 9 m g、7 7 % ) を白色固体で得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.4, 1.7$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 7.38 (s, 2H). MS (M-H) 601.

【 0 4 6 5 】

実施例 3 0 2

2 - クロロ - N - { 3, 5 - ジクロロ - 4 - [ 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル)ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファニル]フェニル } - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 0 2 )

標記化合物を実施例 3 0 1 の方法で得た。

40

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.40 (s, 2H). MS (M-H) 635.

【 0 4 6 6 】

実施例 3 0 3

2 - [ 2, 6 - ジクロロ - 4 - ( 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)フェニル]スルファニル]ベンゾチアゾール - 5 - カルボン酸アミド ( 3 0 3 )

2, 4 - ジクロロ - N - [ 3, 5 - ジクロロ - 4 - ( 5 - シアノベンゾチアゾール - 2 - イル

50

スルファニル)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(297)(250mg、0.45ミリモル)のtert-ブタノール(10mL)溶液にKOH(EM・サイエンス・プロダクト、126mg、2.25ミリモル)を加え、得られた混合物を1時間還流した。室温まで冷却後、1M HCl水溶液(50mL)を加え、粗反応混合物をEtOAc(50mL)で3回抽出した。有機層を集め、食塩水(10mL)で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。粗固体をクロマトグラフィー(20% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、ついで10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して化合物303(207mg、80%)を白色固体で得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.38 (s, 2H). MS (M-H) 578.

10

## 【0467】

## 実施例 304

2,4-ジクロロ-N-{3-クロロ-4-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル]フェニル}ベンゼンスルホンアミド(304)  
標記化合物を実施例301の方法で得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H). MS (M-H) 567.

20

## 【0468】

## 実施例 305

2-クロロ-N-{3-クロロ-4-[5-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル]フェニル}-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(305)  
標記化合物を実施例301の方法で得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H). MS (M-H) 601.

30

## 【0469】

## 実施例 306

N-[3-アセチル-5-クロロ-4-(5-メチルベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)フェニル]-2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(306)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS (M-H) 589.

40

## 【0470】

## 実施例 307

N-[3-アセチル-5-クロロ-4-(5-メチルベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)フェニル]-2,4-ジクロロ-5-メチルベンゼンスルホンアミド(307)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.70 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J=8.2, 1.5$  Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 9H). MS (M-H) 569.

#### 【 0 4 7 1 】

##### 実施例 3 0 8

3 - ヒドロキシ - 6 - メチルキノリン (3 0 8)

3 - アミノ - 6 - メチルキノリン [(1.21 g、7.65 ミリモル)、J. Chem. Soc. 2024-2027 (1948)、モーレイ、J. S.; シンプソン, J. C. E. の方法で調製] の 6 N 硫酸 (25 ml) 溶液を氷槽中で冷却した。該溶液に  $\text{NaNO}_2$  (560 mg、8.10 ミリモル) の水 (2 ml) 溶液を加え、混合物を 0 で 30 分間攪拌した。別に、5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  を還流し、この還流溶液に前記のジアゾ反応混合物を加えた。30 分後、反応混合物を室温に冷却し、6 N  $\text{NaOH}$  溶液で中和した。得られた不溶物質を濾過して集め、 $\text{CHCl}_3 / \text{AcOEt}$  で再結晶して化合物 (3 0 8) (348 mg、29%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.34 (1H, dd,  $J=1.9, 8.6$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

#### 【 0 4 7 2 】

##### 実施例 3 0 9

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メチルキノリン (3 0 9) 3 - ヒドロキシ - 6 - メチルキノリン (3 0 8) (348 mg、2.19 ミリモル) の DMF (3.5 ml) 溶液に  $\text{NaH}$  (60% 油中懸濁、90 mg、2.25 ミリモル) を室温下一気に加えた。5 分後、3, 4, 5 - トリクロロニトロベンゼン (509 mg、2.25 ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液を加え、反応混合物を 50 で 2 時間攪拌しながら加熱した。室温まで冷却後、氷水を反応混合物に加え、ついで 2 N  $\text{HCl}$  で酸性とし、 $\text{AcOEt}$  で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ついで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン /  $\text{AcOEt} = 4 / 1$ 、シリカゲル : 80 g) で精製して化合物 3 0 9 (510 mg、67%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52-7.57 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.63 (2H, s), 8.86 (1H, d,  $J=2.9$  Hz).

#### 【 0 4 7 3 】

##### 実施例 3 1 0

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン - 6 - カルボン酸 (3 1 0)

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メチルキノリン (3 0 9) (510 mg、1.46 ミリモル) と酸化クロム (VI) (292 mg、2.92 ミリモル) の濃硫酸 / 水 (2.4 ml / 4.7 ml) 溶液を 100 に加熱し、その間無水クロム酸 (292 mg  $\times$  3) を少量ずつ 8 時間間隔で加えた。32 時間後、加熱を止め、一晩放置した。不溶物質を濾過して集め、この固体を 2 回水洗して化合物 (3 1 0) (443 mg、80%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.14 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.65 (2H, s), 9.09 (1H, d,  $J=3.0$  Hz).

#### 【 0 4 7 4 】

##### 実施例 3 1 1

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル (3 1 1)

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) キノリン - 6 - カルボン酸 (3 1 0) (443 mg、0.93 ミリモル) の無水 THF (20 ml) 溶液に  $\text{CH}_2\text{N}_2$  の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液 (ニトロ

ソメチルウレア(1.65g)と50% KOH(5ml)から調製)を加え、この混合物を室温で1時間攪拌した。AcOH(1ml)を反応混合物に加え、濃縮した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を残渣に加え、AcOEtで2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥、濃縮して化合物311(415mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (3H, s), 5.75 (2H, br s), 6.76 (2H, s), 7.73 (1H, d, J=2.9Hz), 8.09 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=2.9Hz).

【0475】

#### 実施例 312

3 - (4 - アミノ - 2, 6 - ジクロロフェノキシ)キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル(312)

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ)キノリン - 6 - カルボン酸メチルエステル(311)(0.93ミリモル)とNH<sub>4</sub>Cl(283mg、5.3ミリモル)のEtOH/THF/水(8ml/16ml/1ml)溶液に鉄粉(296mg、5.3ミリモル)を加え、反応混合物を4時間還流した。不溶物質をセライトパッドで濾過して除き、セライトパッドをTHF、アセトン、ついでEtOHで洗浄した。濾液を濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>を加え、ついでAcOEtで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥、濃縮して化合物312(372mg、重量オーバー)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (3H, s), 5.75 (2H, s), 6.76 (2H, s), 7.73 (1H, d, J=2.9Hz), 8.09 (2H, s), 8.67 (1H, s), 8.94 (1H, d, J=2.9Hz).

【0476】

#### 実施例 313

3 - ヒドロキシ - 8 - キノリンカルボン酸メチルエステル(313)

8 - キノリンカルボン酸(500mg、2.89ミリモル)のTHF(80ml)混合物にCH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>のEt<sub>2</sub>O溶液(ニトロソメチルウレア(1.65g)と50% KOH(5ml)から調製)を室温下で加え、反応混合物を12時間攪拌し、濃縮して中間体エステルを得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.92 (3H, s), 7.60-7.70 (2H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.14-8.17 (1H, m), 8.44-8.48 (1H, m), 8.97-8.99 (1H, m)

【0477】

中間体 8 - キノリンカルボン酸メチルエステル(2.89ミリモル)のAcOH(4ml)溶液に30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.6ml)を加え、反応混合物を85℃で7.5時間加熱した。反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、CHCl<sub>3</sub>で6回抽出した。有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮した。粗残渣をCHCl<sub>3</sub>/トルエンとトリチュレーションして化合物313(256mg、2工程で44%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (3H, s), 7.52 (1H, d, J=6.9Hz), 7.57 (1H, d, J=1.5Hz), 7.66 (1H, dd, J=1.5, 6.9Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 8.63 (1H, d, J=2.7Hz), 10.5 (1H, br s).

【0478】

#### 実施例 314

3 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ)キノリン - 8 - カルボン酸メチルエステル(314)

3 - ヒドロキシ - 8 - キノリンカルボン酸メチルエステル(313)(256mg、1.26ミリモル)と3, 4, 5 - トリクロロニトロベンゼン(294mg、1.30ミリモル)のアセトン(40ml)溶液にK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(870mg、6.30ミリモル)を加え、この混合物を3.5時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、不溶物質をセライト濾過して除いた。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt = 4/1、シリカ

10

20

30

40

50

ゲル：80 g)で精製して化合物314を得た。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 7.67 (1H, dd,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.79

(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=1.5, 7.3\text{Hz}$ ), 9.05 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ).

【0479】

#### 実施例315

3-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェノキシ)キノリン-8-カルボン酸メチルエステル(315)

3-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)キノリン-8-カルボン酸メチルエステル(314)(1.26ミリモル)と $\text{NH}_4\text{Cl}$ (370mg、6.91ミリモル)の $\text{EtOH}/\text{THF}/\text{水}$ (8ml/4ml/2ml)溶液に鉄粉(386mg、6.91ミリモル)を加え、反応混合物を3.5時間還流した。室温まで冷却後、不溶物質をセライト濾過した。濾液を濃縮し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ を残渣に加え、 $\text{AcOEt}$ で2回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/ $\text{AcOEt}=2/1$ 、シリカゲル：80g)で精製して化合物315(543mg)を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 5.77 (2H, br s), 6.78 (2H, s),

7.50 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=1.4, 6.4\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, dd,

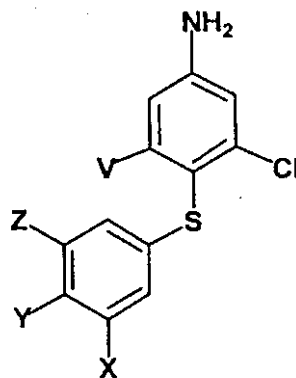
$J=1.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ).

20

【0480】

【表33】

表33



30

#### 実施例

番号	V	X	Y	Z
316	H	Cl	H	Cl
317	H	F	F	H
318	H	F	H	F
319	Cl	Me	Me	H

40

【0481】

#### 実施例316

3-クロロ-4-(3,5-ジクロロフェニルスルファニル)フェニルアミン(316)

カリウム  $t$ -ブトキシド(1M THF溶液)(13ml)を3,5-ジクロロチオフェノール(2.37g)と3-クロロ-4-フルオロニトロベンゼン(2.3g)のTHF(20mL)溶液にシリンジを用いて加え、発熱反応混合物を室温に冷却するまで攪拌した。ついで、

50

水中に注ぎ、得られた固体を濾過して集め、素早くエーテルで洗浄して中間体ニトロ化合物(3.5 g)を得た。これを酢酸エチルに還流下溶解した。塩化スズ(II)2水和物(2.3 g)を少量ずつ固体のままで加え、還流を2時間続けた。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、KOH(0.5 N、500 mL)を加えて反応を止め、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮してアニリン316(2.9 g)を次に反応に用いることができる淡黄褐色固体として得た。Mp: 157 ~ 160。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.36 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.341 (t,  $J=2$  Hz, 1H), 6.91

(m, 2H), 6.831 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.602 (dd,  $J=8.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.01 (br s, 2H).

【0482】

10

#### 実施例 317 および 318

3,4-ジフルオロチオフェノールと3,5-ジフルオロチオフェノールをD.K.キムら(J. Med. Chem. 40, 2363-2373 (1997))の方法で調製し、実施例316の方法により対応するアニリン化合物に変換した。

【0483】

#### 実施例 317

3-クロロ-4-(3,5-ジフルオロフェニルスルファニル)フェニルアミン(317)

$^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  7.361 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 6.983 (m, 1H), 6.84 (d,  $J=2.4$

Hz, 1H) 6.61 (m, 3H), 6.02 (s, 2H).

20

【0484】

#### 実施例 318

3-クロロ-4-(3,4-ジフルオロフェニルスルファニル)フェニルアミン(318)

$^1\text{H NMR}$  (アセトン)  $\delta$  7.377 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.258 (dt  $J=10.4, 8.4$  Hz,

1H), 6.97 (m, 1H) 6.94 (m, 2H), 6.714 (dd, 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H).

【0485】

#### 実施例 319

3,5-ジクロロ-4-(3,4-ジメチルフェニルスルファニル)フェニルアミン(319)  
3,4-ジメチルチオフェノール(1.38 g、10ミリモル)、3,4,5-トリクロロニトロベンゼン(2.49 g、11ミリモル)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.15 g、30ミリモル)のアセトン(15 mL)混合物を2時間還流した。反応混合物を濃縮後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(H/A = 9/1、シリカゲル: 180 g)で精製して黄色油状物を得た。未精製の粗3,5-ジクロロ-4-(3,4-ジメチルフェニルスルファニル)ニトロベンゼンを $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (5 mL/20 mL)に溶解し、 $\text{SnCl}_2/2\text{H}_2\text{O}$ (9.03 g、40ミリモル)を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。30% NaOHを反応混合物に加え、AcOEtで2回抽出した。有機層を水洗し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮して化合物319(2.86 g、2工程で96%)を白色固体で得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.14(6H, s), 6.11(2H, br s), 6.66(1H, dd,

40

$J=1.8, 8.1\text{Hz}$ ), 6.77(2H, s), 6.82(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).

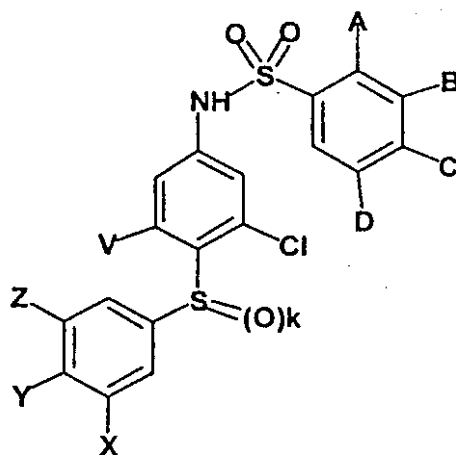
【0486】

#### 実施例 320 ~ 337

表33のアニリンを実施例3の方法でスルホニル化し、ついで実施例103の方法で対応するスルホキシドに、あるいは実施例104の方法で対応するスルホンに酸化して、表34の実施例320 ~ 337を得た。

【表34】

表 3 4



実施例 番号	k	A	B	C	D	V	X	Y	Z	MS (M-H)
320	O	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	509.9
321	1	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	525.8
322	2	Cl	H	Cl	H	H	Cl	H	Cl	541.8
323	O	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	478
324	1	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	
325	2	Cl	H	Cl	H	H	F	H	F	509.9
326	O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	F	512
327	1	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	F	461
328	2	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	H	F	544
329	O	Cl	H	Cl	Me	H	F	H	F	491.9
330	1	Cl	H	Cl	Me	H	F	H	F	
331	2	Cl	H	Cl	Me	H	F	H	F	523.8
332	O	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	
333	1	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	493.9
334	2	Cl	H	Cl	H	H	F	F	H	509.9
335	O	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	F	H	512
336	1	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	F	H	493.9
337	2	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	F	F	H	544
338	0	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	Cl	Me	Me	H	540

【 0 4 8 7 】

実施例 3 2 4

<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 11.5 (br s, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=2 Hz, 1H), 7.748 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.661 (dd, J=8.8, 2 Hz, 1H), 7.476 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.4, 2 Hz, 1H) 7.17 (br s, 1H).

10

20

30

40

50

## 【 0 4 8 8 】

## 実施例 3 3 0

$^1\text{H}$  NMR (アセトン)  $\delta$  10.1 (br s, 1H), 8.147 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.648 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 2.433 (s, 3H).

## 【 0 4 8 9 】

## 実施例 3 3 2

$^1\text{H}$  NMR (アセトン)  $\delta$  9.80 (br s, 1H), 8.162 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.735 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.615 (dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz, 1H), 7.436 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.358 (dt,  $J=10.5, 8.4$  Hz, 1H), 7.292 (ddd, 1H), 7.224 (dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz, 1H), 7.176 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.16 (m, 1H).

10

## 【 0 4 9 0 】

## 実施例 3 3 8

2 - クロロ - N - [ 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 3 , 4 - ジメチルフェニルスルファニル) フェニル ] - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド ( 3 3 8 )  
 アニリン 3 1 9 ( 8 6 0 m g 、 2 . 6 8 ミリモル ) と 3 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリド ( 6 5 8 m g 、 2 . 6 8 ミリモル ) のピリジン ( 1 0 m l ) 溶液を室温で 2 時間攪拌し、水を反応混合物に加え、2 N H C l で酸性にした。反応混合物を A c O E t で 2 回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー ( H / A = 4 / 1 、シリカゲル : 8 0 g ) で精製して化合物 3 1 7 ( 5 9 1 m g 、 4 1 % ) を白色固体で得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.11(3H, s), 2.13(3H, s), 6.78(1H, dd,  $J=2.1, 8.3$  Hz), 6.81(1H, s), 7.01(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.30(2H, s), 7.98(2H, dd,  $J=2.1, 8.3$  Hz), 8.18(1H, s), 8.35(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 11.6(1H, br s).

mp 156-158 °C. MS (M+H) 540.

## 【 0 4 9 1 】

## 実施例 3 3 9

3 , 5 - ジクロロ - 4 - ( 6 - メチルキノリン - 3 - イルオキシ) フェニルアミン ( 3 3 9 )  
 3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メチルキノリン ( 3 0 9 ) ( 1 . 3 0 g 、 3 . 7 1 ミリモル ) と N H <sub>4</sub> C l ( 9 9 2 m g 、 1 8 . 5 5 ミリモル ) の E t O H / T H F / 水 ( 1 2 m l / 1 2 m l / 3 m l ) 溶液に鉄粉 ( 1 . 0 4 g 、 1 8 . 5 5 ミリモル ) を加え、混合物を 4 時間還流した。不溶物質をセライト濾過して除き、濾液を濃縮し、飽和 N a H C O <sub>3</sub> を残渣に加え、A c O E t で 2 回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮して化合物 3 3 9 ( 1 . 1 8 g 、 9 8 % ) を得た。

30

$^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.44 (3H, s), 5.75 (2H, br s), 6.77 (2H, s), 7.27 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

40

## 【 0 4 9 2 】

## 実施例 3 4 0

2 - メルカプト - 4 - メチルベンゾチアゾール ( 3 4 0 )  
 標記化合物を実施例 2 3 9 の方法を用い、2 - プロモ - 4 - メチルフェニルアミン (アクロス、2 7 . 9 g)、O - エチルキサントゲン酸カリウム塩 (ランカスター、5 4 g) の D M F ( 2 5 0 m l ) から合成した。メルカプトベンゾチアゾール 3 4 0 を淡褐色固体 ( 2 7 g ) で得た。C H C l <sub>3</sub> から再結晶してピンクがかった白色結晶 ( 2 0 g ) を得た。

50

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.499 (br s, 1H), 7.223 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.198(d,  $J = 8$  Hz, 1H), 2.342 (s, 3H).

【 0 4 9 3 】

実施例 3 4 1

化合物 3 4 1 を実施例 8 4 . 1 の方法で、チオール 3 4 0 ( 9 . 3 g ) を D M F 中、N a H を塩基として用いて 1 , 2 , 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン ( 1 1 . 3 g ) とカップリングして合成した。エーテルとトリチュレーションして 3 4 1 ( 1 2 . 4 g ) を黄色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.577 (s, 2H), 7.795 (br s, 1H), 7.736 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.303 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.405 (s, 3H).

【 0 4 9 4 】

実施例 3 4 2

化合物 3 4 1 ( 1 2 . 4 g ) を  $\text{SnCl}_2$  と実施例 3 2 の方法で還元し、メチレンクロリドとトリチュレーションすることにより、アニリン 3 4 2 ( 9 g ) を固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.709 (br s, 1H), 7.699 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.262 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.859 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 2.384 (s, 3H).

【 0 4 9 5 】

実施例 3 4 4

化合物 3 4 4 を、チオール 2 4 5 ( 2 . 0 1 g ) と 1 , 2 , 3 - トリクロロ - 5 - ニトロベンゼン ( 2 . 5 1 g ) を D M F 中 N a H を塩基として用いて、実施例 8 4 . 1 の方法でカップリングすることにより合成した。エーテル / ヘキサンで再結晶することにより化合物 3 4 4 ( 3 . 2 g ) を黄色固体として得た。Mp : 1 1 6 ~ 1 1 8 。

【 0 4 9 6 】

実施例 3 4 5

化合物 3 4 4 ( 3 . 0 1 g ) を  $\text{SnCl}_2$  と実施例 3 2 の方法で還元することにより、アニリン 3 4 5 ( 2 . 8 g ) を固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.772 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.630 (br s, 1H), 7.155 (br d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.855 (s, 2H), 6.442 (s, 2H), 2.409 (s, 3H). MS (M+H) 341.

元素分析 : 計算値 : 49.27% C, 2.95% H, 8.21% N. 実測値 : 49.39% C, 3.16 %H, 7.98 %N

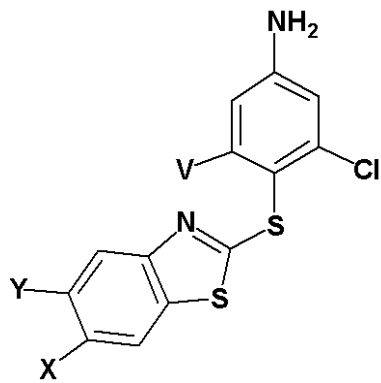
【 0 4 9 7 】

【 化 1 5 6 】

10

20

30



10

実施例 342 : X=Me, Y=H

実施例 345 : X=H, Y=Me

【 0 4 9 8 】

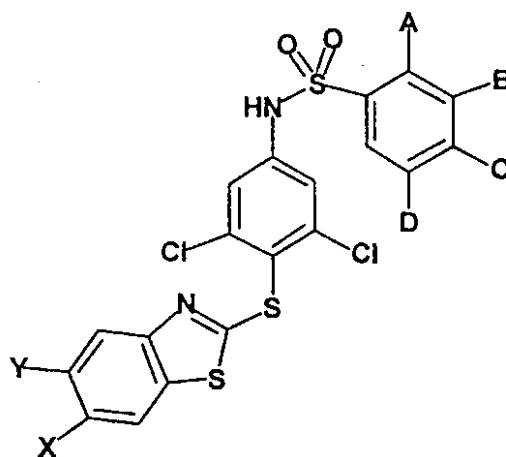
実施例 346 ~ 351

アニリン 342 または 345 を実施例 3 の方法でスルホニル化して、表 35 のスルホンアミドを合成した。

【 表 3 5 】

20

**表 3 5**



30

実施例  
番号

346

347

348

349

350

351

A

B

C

D

X

Y

MS

(M-H)

Cl

H

CF<sub>3</sub>

H

Me

H

581

CF<sub>3</sub>

H

Cl

H

Me

H

581

Cl

H

Cl

Me

Me

H

561

Cl

H

CF<sub>3</sub>

H

H

Me

581

Cl

H

Cl

Me

H

Me

561

Cl

H

Me

H

H

Me

527

40

【 0 4 9 9 】

実施例 346

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.90 (s, 1H), 8.416 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.228 (br s, 1H), 8.024 (br d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.690 (m, 2H), 7.383 (s, 2H), 7.265 (br d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 2.379 (s, 3H). MS (M-H) 580.8.

【 0 5 0 0 】

実施例 3 4 7

$^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.70-12.00 (1H, broad), 8.22 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.39 (2H, s), 7.28 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 2.39 (3H, s). MS (M-H) 580.8. mp 227.0°C. 元素分析: C 43.20, H 2.07, N 4.80; 実測値: C 43.23, H 1.97, N 4.91.

10

【 0 5 0 1 】

実施例 3 4 8

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.71 (br s, 1H), 8.237 (br s, 1H), 7.915 (s, 1H), 7.708 (s, 1H), 7.698 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.365 (s, 2H), 7.266 (dd,  $J$  = 8, 1.6 Hz, 1H), 2.414 (s, 3H), 2.380 (s, 3H). MS (M-H) 560.8.

20

【 0 5 0 2 】

実施例 3 4 9

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.94 (br s, 1H), 8.416 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.231 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.024 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.767 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.628 (s, 1H), 7.382 (s, 2H), 7.185 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 2.398 (s, 3H). MS (M-H) 580.8.

【 0 5 0 3 】

実施例 3 5 0

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.725 (br s, 1H), 8.236 (br s, 1H), 7.918 (s, 1H), 7.785 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.637 (s, 1H), 7.363 (s, 2H), 7.183 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 2.408 (s, 6H). MS (M-H) 560.9.

30

【 0 5 0 4 】

実施例 3 5 1

$^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.67 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.35 (2H, s), 7.20 (1H, d,  $J$  = 8.2 Hz), 2.40 (6H, s). MS: (M-H) 526.8. mp 112.8°C. 元素分析: 47.60%C, 2.85% H, 5.29% N; 実測値: 47.28%C, 2.98%H, 5.28%N.

40

【 0 5 0 5 】

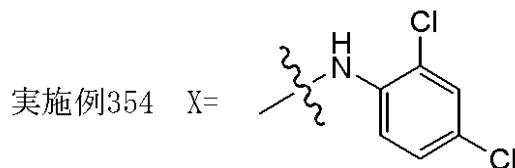
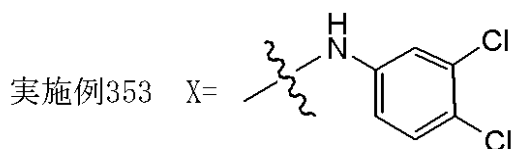
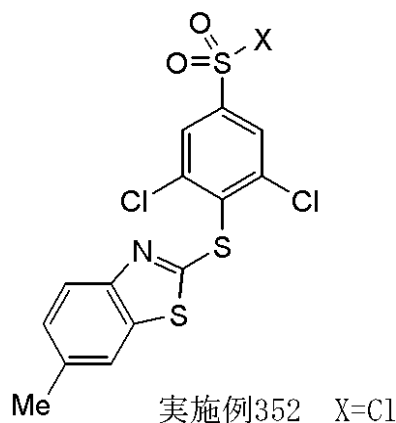
実施例 3 5 2

アニリン 3 4 2 を実施例 3 4 の方法で変換して対応するスルホニルクロリド 3 5 2 を白色固体で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.131 (s, 2H), 7.786 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.567 (br s, 1H), 7.28 (br d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 2.482 (s, 3H).

【 化 1 5 7 】

50



10

【 0 5 0 6 】

## 実施例 3 5 3

化合物 3 5 2 ( 8 5 m g ) を 3 , 4 - ジクロロアニリン ( 4 2 m g ) と実施例 3 の方法でカップリングしてスルホンアミド 3 5 3 ( 7 6 m g ) を白色固体で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.01 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.72 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.34 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.13-7.23 (1H, m), 2.40 (3H, s). MS (M-H) 546.8. mp 181.0°C. 元素分析: 計算値: 43.65% C, 2.20% H, 5.09% N. 実測値: 43.10% C, 2.21% H, 4.81% N.

20

【 0 5 0 7 】

## 実施例 3 5 4

化合物 3 5 2 ( 8 5 m g ) を 2 , 4 - ジクロロアニリン ( 4 2 m g ) と実施例 3 の方法でカップリングし、メタノール水溶液で再結晶してスルホンアミド 3 5 4 ( 3 8 m g ) を白色固体で得た。

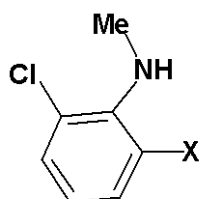
$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.72 (1H, s), 7.96 (2H, s), 7.79 (1H, s), 7.72-7.77 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 2.41 (3H, s). MS (M+H) 548.9. mp 160.7°C. 元素分析: 計算値: 43.65% C, 2.20% H, 5.09% N. 実測値: 43.83% C, 2.19% H, 5.10% N

30

【 0 5 0 8 】

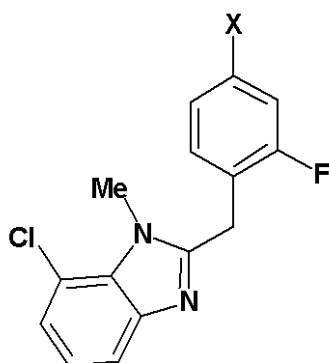
下記の実施例は化合物 3 5 5 ~ 3 5 8 の合成を例示する。

【 化 1 5 8 】



355 X=NO<sub>2</sub>  
356 X=NH<sub>2</sub>

【 0 5 0 9 】



357 X=NO<sub>2</sub>  
358 X=NH<sub>2</sub>

40

50

実施例 3 5 5

2,3 - ジクロロニトロベンゼン (6.15 g、32 ミリモル)、メチルアミン塩酸塩 (2.38 g、35 ミリモル)、トリエチルアミン (9.8 mL、71 ミリモル) および DMF (16 mL) を 100 mL 容量の丸底フラスコに入れ、一晚 90 で加熱した。反応液を室温まで冷却し、氷水 (600 mL) に入れた。得られた橙色固体を濾過して集め、ポンプ乾燥し、熱ヘキサンで再結晶して化合物 3 5 5 (3.2 g、53 %) を明橙色結晶で得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  7.75 (1H, dd); 7.62 (1H, dd); 6.76 (1H, t); 6.63 (1H, broad s); 2.75 (3H, t).

【 0 5 1 0 】

10

実施例 3 5 6

化合物 3 5 5 (3.8 g、20 ミリモル)、2 塩化スズ 2 水和物 (22.9 g、102 ミリモル) および EtOAc (125 mL) を丸底フラスコに入れ、75 で 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、EtOAc (300 mL) で希釈し、2 N KOH 水溶液 (200 mL) で洗浄し、ついで食塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して白色アモルファス固体 3 5 5 (2.9 g、90 %) を得、これをさらに精製することなく用いた (空気中に曝すと褐色に変じた)。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  6.68 (1H, t); 6.56 (2H, m); 4.98 (2H, broad s); 3.76 (1H, broad s); 2.59 (3H, t).

【 0 5 1 1 】

20

実施例 3 5 7

丸底フラスコに 3 5 6 (1.0 g、6.4 ミリモル)、4 - ニトロ - 2 - フルオロフェニル酢酸 (1 4 8) (1.4 g、7.0 ミリモル)、および 4 N HCl 水溶液 (13 mL) を入れ、一晚還流した。反応液を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とした。有機物をメチレンクロリドで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、濃縮してピンク色の固体を得た。これをメチレンクロリドとヘキサンで再結晶して化合物 3 5 7 (1.4 g、75 %) をふわふわとした結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.16 (1H, dd); 8.08 (1H, dd); 7.62 (1H, t); 7.49 (1H, dd); 7.23 (1H, dd); 7.13 (1H, t); 4.48 (2H, s); 4.08 (3H, s).

30

【 0 5 1 2 】

実施例 3 5 8

ニトロ化合物 3 5 7 (1.3 g、4.0 ミリモル) を実施例 3 5 6 の方法で還元してアニリン 3 5 8 (1.0 g、86 %) をオフホワイト結晶で得た。MS (M+H) 290.1

【 0 5 1 3 】

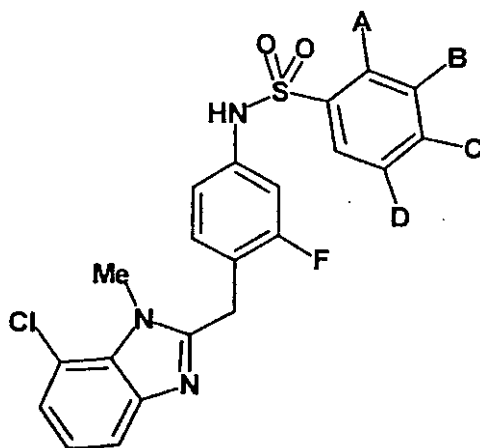
実施例 3 5 9 ~ 3 6 1

アニリン 3 5 8 を種々のスルホニルクロリドと実施例 1 9 2 の方法でカップリングして、表 3 6 のスルホンアミドを得た。

40

【表 3 6】

表 3 6



実施例番号					MS	
	A	B	C	D	収率	(M-H)
359	Cl	H	Cl	H	36%	496
360	H	H	-COMe	H	50%	470
361	Me	H	Cl	Me	60%	
362	Cl	H	Cl	Me	496%	

【 0 5 1 4 】

実施例 3 5 9

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.01 (1H, s); 8.07 (1H, d); 7.87 (1H, d); 7.63 (1H, dd); 7.49 (1H, d); 7.22 (1H, d); 7.15 (2H, m); 6.89 (2H, m); 4.21 (2H, s); 3.99 (3H, s).  
MS (M-H) 496.0.

【 0 5 1 5 】

実施例 3 6 0

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.78 (1H, s); 8.12 (2H, d); 7.94 (2H, d); 7.51 (1H, d); 7.26 (1H, d); 7.17 (2H, t); 6.97 (2H, m); 4.24 (2H, s); 4.01 (3H, s). MS (M-H) 470.1.

【 0 5 1 6 】

実施例 3 6 1

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.75 (1H, s); 7.91 (1H, s); 7.51 (2H, m); 7.26 (1H, d); 7.16 (2H, dd); 6.88 (2H, t); 4.24 (2H, s); 4.01 (3H, s); 2.54 (3H, s); 2.34 (3H, s).

【 0 5 1 7 】

実施例 3 6 2

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  10.97 (1H, s); 8.10 (1H, s); 7.83 (1H, s); 7.52 (1H, d); 7.27 (1H, d); 7.17 (2H, t); 6.94 (2H, m); 4.24 (2H, s); 4.01 (3H, s); 2.38 (3H, s).

【 0 5 1 8 】

実施例 3 6 3

本実施例は 2, 6 - ジクロロベンゾチアゾール (3 6 3) の合成を例示する。

2 - アミノ - 6 - クロロベンゾチアゾール (1 5 . 7 g、8 5 ミリモル) の  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (8 5 %

10

20

30

40

50

、470 ml)混合物を100 に加熱して溶解した。澄明な溶液を冷却し、機械的ステイアラーで激しく攪拌した。温度を0 以下に保ちながら、 $\text{NaNO}_2$ (17.6 g、255ミリモル)の水(30 ml)溶液をゆっくりと加えた。別に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (85 g)、 $\text{NaCl}$ (107 g)の水(350 ml)溶液を-5 に冷却し機械的ステイアラーで攪拌した。ヨウ化カリウムでんぶんペーパー色が消失後、ジアゾニウム溶液を冷たく保ち、激しく攪拌しながら塩化銅溶液にゆっくり加えた。混合液を室温まで放置して加温した。1時間後、水(1 L)とエーテル(1 L)を反応混合物に加え、2回抽出した。有機層を水洗し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー( $\text{H/A} = 4/1$ 、シリカゲル：180 g)で精製して標記化合物363(7.46 g、48%)を得た。

10

## 【0519】

## 実施例364

本実施例は3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミンの合成を例示する。

4-アミノ-2,6-ジクロロフェノール(6 g、26.5ミリモル)と2,6-ジクロロベンゾチアゾール(363)(6 g、29.4ミリモル、1.1当量)の $\text{DMSO}$ (25 ml)溶液に $\text{K}_2\text{CO}_3$ (11 g、80ミリモル、3.0当量)を加えた。混合物を攪拌し、160 に加熱した。5.5時間後、水(20 ml)を反応混合物に加え、2N  $\text{HCl}$ で中和し、 $\text{AcOEt}$ で3回抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥、ついで濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{CHCl}_3$ /アセトン=9/1、シリカゲル：180 g)で精製して3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミン(364)を黒色固体(4.52 g、49%)で得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.86(2H,br s), 6.74(2H,s), 7.48(1H,dd,  $J=2.1,5.7\text{Hz}$ ), 7.70(1H,d, 8.7Hz), 8.10(1H,d, 2.1Hz).

## 【0520】

## 実施例365

本実施例は2-クロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(365)の合成を例示する。

30

3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミン(364)(2.0 g、5.79ミリモル)と3-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンクロリド(1.7 g、6.08ミリモル)のピリジン(10 ml)溶液を室温で攪拌した。3時間後、水を反応混合物に加え、ついで2N  $\text{HCl}$ で酸性にした。反応混合物を $\text{AcOEt}$ で2回抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{H/A} = 4/1$ 、シリカゲル：80 g)で精製して標記化合物365(2.11 g、65%)を白色固体で得た。mp：82~84。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.32(2H,s), 7.46(1H,dd,  $J=2.2,8.7\text{Hz}$ ), 7.67(1H,d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.00(1H,d, 8.0Hz), 8.14(1H,d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.20(1H,s), 8.38(1H,d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.6(1H,br s). MS ( $M+H$ ) 586.

40

## 【0521】

## 実施例366

本実施例は2,4-ジクロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニル]ベンゼンスルホンアミド(366)の合成を例示する。

3,5-ジクロロ-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミン(364)(2.0 g、5.79ミリモル)と2,4-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(1.5 g、6.08ミリモル)のピリジン(10 ml)溶液を室温で12時間攪拌した。反応混合液に水を加え、2N  $\text{HCl}$ で酸性にし、 $\text{AcOEt}$ で2回抽出した。有機層を食塩水で

50

洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー( $\text{H/A} = 4/1$ 、シリカゲル：80g)で精製して標記化合物(366)(1.49g、46%)を白色固体で得た。mp：73～75。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29 (2H, s), 7.46 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=2.2, 8.4\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 11.5 (1H, br s). MS (M+H) 553.

【0522】

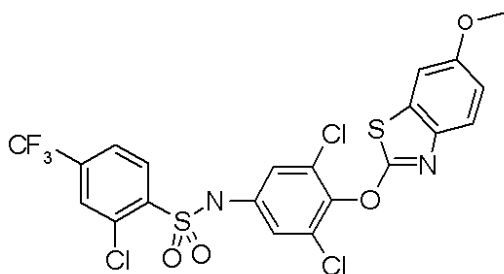
#### 実施例367

本実施例は3,5-ジクロロ-4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミン(367)の合成を例示する。

2-クロロ-6-メトキシベンゾチアゾール(ウェインストックら、J. Med. Chem. 30: p1166 (1987)の方法で調製)と4-アミノ-2,6-ジクロロフェノール(1.3g、トーキョーケミカル社から市販)のDMSO(9ml)溶液に $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3.12g)を加え、混合物を150℃で3時間加熱した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt：ヘキサン=1：2)で精製してアニリン367(1.43g、56%)を得た。mp：158-160。

NMR(300MHz/ $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84(3H, s), 3.85(2H, brs), 6.69(2H, s) 6.97(1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.18(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ).

【化159】



【0523】

#### 実施例368

本実施例は2-クロロ-N-[3,5-ジクロロ-4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(368)の合成を例示する。

3,5-ジクロロ-4-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イルオキシ)フェニルアミン(367)(1.40g)のピリジン(5ml)溶液に2-クロロ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(1.15g)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、AcOEt：ヘキサン=1：3)で直接精製した。生成物をヘキサンとトリチュレーションして標記化合物368(1.97g、82%)を無色粉末で得た。mp：164-165。

NMR (300MHz/DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.79(3H, s), 7.00(1H, dd,  $J=2.9\text{Hz}$ ,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.31(2H, s), 7.55(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 8.00(1H, dd,  $J=1.5\text{Hz}$ ,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.37(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 11.59(1H, brs). MS (M+H) 583.

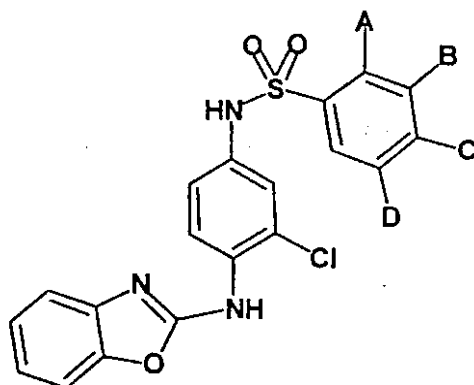
【0524】

#### 実施例369～370

表37の実施例をアニリン75と対応するスルホニルクロリドから、工程3の方法により合成した。化合物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

【表37】

表 3 7



実施例番号	A	B	C	D	MS (M-H)
369	Cl	H	Cl	H	466
370	H	Cl	Cl	H	466
371	Me	H	Cl	Me	460
372	Cl	H	Cl	Me	480

【 0 5 2 5 】

実施例 3 6 9

$^1\text{H NMR}$  (d6-アセトン)  $\delta$  9.54 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.446 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.129 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.763 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.602 (dd,  $J=8.4, 2$  Hz, 1H), 7.428 (m, 2H), 7.327 (dd,  $J=9.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.252 (td,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.17 (td,  $J=8, 1.2$  Hz, 1H). MS (M-H) 466.0.

【 0 5 2 6 】

実施例 3 7 0

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO)  $\delta$  10.643 (br s, 1H), 9.954 (br s, 1H), 7.983 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.934 (br d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.885 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.717 (dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.454 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.360 (br d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.226 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.194 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7.142 (dd,  $J=8.8, 2$  Hz, 1H), 7.106 (t,  $J=8$  Hz, 1H). MS (M-H) 466.0.

【 0 5 2 7 】

実施例 3 7 1

$^1\text{H NMR}$  (d6-アセトン)  $\delta$  9.31 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.403 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.928 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.164 (br t,  $J=8$  Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.387 (s, 3H). MS (M-H) 460.0.

【 0 5 2 8 】

実施例 3 7 2

$^1\text{H}$  NMR (d6-アセトン)  $\delta$  9.48 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.064 (s, 1H), 7.707 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.335 (dd,  $J=8.8$ , 2HZ, 1H), 7.252 (td,  $J=7.6$ , 1.2 Hz, 1H), 7.19 (td,  $J=8$ , 1.2 Hz, 1H) 2.425 (s, 3H). MS (M $\cdot$ H) 479.9.

【 0 5 2 9 】

実施例 3 7 3

レーマンら(同上)と同様の方法を用い、放射性リガンドとして $[^3\text{H}]$ -BRL 49653を用いたPPAR リガンド結合試験で、選択した化合物は以下の $\text{IC}_{50}$ 値を示した。 $\text{IC}_{50}$ 値は、 $[^3\text{H}]$ -BRL 49653の特異結合を50%減少させるために必要な試験化合物の濃度として定義され、(+)は $< 30 \mu\text{M}$ ; (++)は $< 10 \mu\text{M}$ ; および(+++)は $< 1 \mu\text{M}$ をそれぞれ示す。

10

【表 3 8】

**表 3 8**

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	
4.1	+++	
16.1	+++	
27.3	++	
27.5	++	
49.1	+++	
50.1	+++	10
72.2	++	
72.3	+++	
72.4	++	
73.4	+++	
73.5	+++	
73.6	+++	
73.7	+++	
73.8	+++	20
73.9	+++	
79.5	+++	
86	+++	
87.3	+++	
95	+++	
97	+++	
108.4	+++	30
158	+++	
160	+++	
178	+++	
179	+++	
219	+++	
233	+++	
290	+++	
292	+++	40
349	+++	
364	++	
365	++	
368	+++	

【 0 5 3 0 】

実施例 3 7 4

選択された化合物を K K - A y マウスに、粉末餌に 0.018% (30 mg / kg) で混合して投与し、記載 (T. シバタ、K. マツイ、K. ナガオ、H. シンカイ、F. ヨネモリおよび

K.ワキタニ、1999; European Journal of Pharmacology 364: 211-219)のようにその抗糖尿病作用を評価した。非処理対照動物と比較して血清グルコース値の変化を表39に例示する。

【表39】

**表 3 9**

実施例番号	KKAy グルコース
87.3	++
178	++
179	++
219	+
233	-
364	+
365	++

10

(-) <10%; (+) 10%から20%; (++) グルコース減少 >20%.

【0531】

20

本明細書に引用されたすべての出版物および特許出願は、各出版物あるいは特許出願が具体的にまた個別的にそれぞれ参照して組み込まれるものとして本明細書に参照される。理解を鮮明にするために、上記発明はある程度詳細に例示や実施例で説明しているが、添付の請求の範囲の意図や範囲から離れることなくいくらかの変更や修正がなされることは、本発明の示すところに鑑みれば当業者にとっては容易に自明のことであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	1 7 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
C 0 7 C 311/29 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 C 317/36 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
C 0 7 C 323/37 (2006.01)	C 0 7 C 311/29	
C 0 7 C 323/38 (2006.01)	C 0 7 C 317/36	
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	C 0 7 C 323/37	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 C 323/38	
C 0 7 D 215/36 (2006.01)	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 235/28 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 263/56 (2006.01)	C 0 7 D 215/36	
C 0 7 D 263/58 (2006.01)	C 0 7 D 235/28	C
C 0 7 D 277/68 (2006.01)	C 0 7 D 263/56	
C 0 7 D 277/74 (2006.01)	C 0 7 D 263/58	
C 0 7 D 277/82 (2006.01)	C 0 7 D 277/68	
C 0 7 D 307/80 (2006.01)	C 0 7 D 277/74	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 277/82	
	C 0 7 D 307/80	
	C 0 7 D 513/04	3 3 1

(72)発明者 ローレンス・アール・マッギー

アメリカ合衆国 9 4 0 4 4 カリフォルニア州パシフィカ、ビッグ・サー・ウェイ 3 9 番

(72)発明者 ジョナサン・ビー・ハウズ

アメリカ合衆国 9 4 4 0 2 カリフォルニア州サン・マテオ、ティコンデロガ・ドライブ 2 3 8 3 番

(72)発明者 スティーブン・エム・ルーベンスティン

アメリカ合衆国 9 4 0 4 4 カリフォルニア州パシフィカ、アンザ・ドライブ 1 0 2 7 番

(72)発明者 萩原 篤

大阪府高槻市紫町 1 - 1

(72)発明者 古川 昇

大阪府高槻市紫町 1 - 1

(72)発明者 新海 久

大阪府高槻市紫町 1 - 1

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 0 9 3 7 6 5 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 0 1 9 4 5 ( J P , A )

特開平10 - 101650 (JP, A)

特開平09 - 067271 (JP, A)

特開昭58 - 024137 (JP, A)

Journal of the Institution of Chemists, 1987年, 59(6), p.257-258

Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 1979年, 18B(3), p.262-264

Journal of Medicinal Chemistry, 1974年, 17(9), p.922-930

Journal of the American Chemical Society, 1953年, 75, p.663-666

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 311/00

A61K 31/00

C07C 317/00

C07C 323/00

C07D 213/00

C07D 215/00

C07D 235/00

C07D 263/00

C07D 277/00

C07D 307/00

C07D 513/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)