

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5367707号
(P5367707)

(45) 発行日 平成25年12月11日 (2013.12.11)

(24) 登録日 平成25年9月20日 (2013.9.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 213/74 (2006.01)

C O 7 D 213/74 C S P

C O 7 D 239/42 (2006.01)

C O 7 D 239/42 Z

C O 7 D 213/89 (2006.01)

C O 7 D 213/89

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 29 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-520474 (P2010-520474)
 (86) (22) 出願日 平成20年8月8日 (2008.8.8)
 (65) 公表番号 特表2010-535824 (P2010-535824A)
 (43) 公表日 平成22年11月25日 (2010.11.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/006573
 (87) 国際公開番号 W02009/021696
 (87) 国際公開日 平成21年2月19日 (2009.2.19)
 審査請求日 平成23年6月24日 (2011.6.24)
 (31) 優先権主張番号 P200702261
 (32) 優先日 平成19年8月10日 (2007.8.10)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)
 (31) 優先権主張番号 08382011.8
 (32) 優先日 平成20年3月13日 (2008.3.13)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 598032139
 アルミラル・ソシエダッド・アノニマ
 Almirall, S. A.
 スペイン、エー08022バルセロナ、ロ
 ンダ・デル・ヘネラル・ミトレ151番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

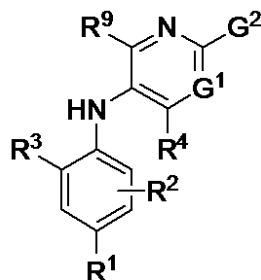
(54) 【発明の名称】 DHODH阻害剤としてのアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェグナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスから選択される病状または疾患の処置または予防における使用のための、式 (I)

【化 1】



[式中、

R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 4 シクロアルキル、- CF₃ および - OCF₃ からなる群から選択され、

R² は、水素原子、ハロゲン原子および C₁ - 4 アルキル基からなる群から選択され、

R³ は、- COOR⁵、- CONHR⁵、テトラゾリル、- SO₂NHR⁵ および - CO

NHSO₂R⁵基(ここで、R⁵は、水素原子および直鎖または分枝鎖C₁ - 4アルキル基からなる群から選択される)からなる群から選択され、

R⁴は、水素原子およびC₁ - 4アルキル基からなる群から選択され、

R⁹は、水素原子およびフェニル基からなる群から選択され、

G¹は、NおよびCR⁶(ここで、R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、C₁ - 4アルキル、C₃ - 4シクロアルキル、C₁ - 4アルコキシ、-CF₃、-OCF₃、単環式N含有C₅ - 7ヘテロアリール、単環式N含有C₃ - 7ヘテロシクリル基、ならびにハロゲン原子およびC₁ - 4アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいC₆ - 10アリール基からなる群から選択される)から選択される基を示し、

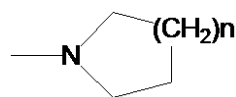
G²は、以下:

・水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₃ - 4シクロアルキル基、C₁ - 4アルコキシ基および-NR^aR^b(ここで、R^aは、C₁ - 4アルキル基を示し、そしてR^bは、C₁ - 4アルキル基およびC₁ - 4アルコキシ-C₁ - 4アルキル基からなる群から選択されるか、または

R^aおよびR^bは、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により1個の酸素原子をさらなるヘテロ原子として含んでいてよい6ないし8員の飽和ヘテロ環式環を形成する)、

・ハロゲン原子、C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルコキシ、C₃ - 4シクロアルキル、C₃ - 4シクロアルコキシ、-CF₃、-OCF₃、および-CONR⁷R⁸(ここで、R⁷およびR⁸は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖C₁ - 4アルキル基、C₃ - 7シクロアルキル基から選択されるか、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化2】

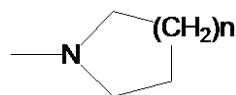


{式中、nは0ないし3の整数である。}

で示される基を形成する)から選択される1個以上の置換基により置換されていてよい、1個以上の窒素原子を含む単環式または二環式5ないし10員のヘテロ芳香環、および

・ハロゲン原子、C₁ - 4アルキル、ヒドロキシ、C₁ - 4アルコキシ、C₃ - 4シクロアルキル、C₃ - 4シクロアルコキシ、シアノ、-CF₃、-OCF₃、-CONR⁷R⁸、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基(ここで、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基は、所望によりC₁ - 4アルキルまたはC₃ - 7シクロアルキル基により置換されていてよく、そしてR⁷およびR⁸は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖C₁ - 4アルキル基、C₃ - 7シクロアルキル基から選択されるか、またはR⁷およびR⁸は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化3】



{式中、nは0ないし3の整数である。}

で示される基を形成する)から選択される1個以上の置換基により置換されていてよいフェニル基

から選択される基を示すか、または

G²は、R⁶と一体となって、非芳香族性C₅ - 10炭素環式基またはC₆ - 10アリール基を形成する。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩またはN - オキシドを含む、医薬組

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 2】

R^1 が、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、および $-CF_3$ 基からなる群から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子およびメチル基からなる群から選択される、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】

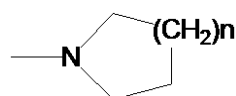
G^1 が、窒素原子、 CCl 、 CF 、 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (シクロプロピル)、 C (フェニル) および $C(CF_3)$ 基からなる群から選択される、請求項 1 ないし 3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 5】

G^2 が、以下：

- ・水素原子、ハロゲン原子、 C_{3-4} シクロアルキル基、 C_{1-2} アルコキシ基および $-NR^aR^b$ (ここで、 R^a は、 C_{1-2} アルキル基を示し、 R^b は、 C_{1-2} アルキル基および C_{1-2} アルコキシ- C_{1-2} アルキル基からなる群から選択されるか、または R^a および R^b は、それらが結合する窒素原子と一体となって、1 個の酸素原子をさらなるヘテロ原子として含んでいてよい 6 または 7 員の飽和ヘテロ環式環を形成する)、
- ・ハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよい、1 個または 2 個の窒素原子を含む単環式または二環式 5 ないし 10 員のヘテロ芳香環、および
- ・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7$ R^8 およびオキサジアゾリル基 (ここで、オキサジアゾリル基は、所望により C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル基により置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 4】



{ 式中、 n は 1 または 2 である。 }

で示される基を形成する) から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基により置換されていてよいフェニル基

から選択される基を示すか、または

G^2 が、 R^6 と一体となって、非芳香族性 C_6 炭素環式基またはフェニル基を形成する、請求項 1 ないし 4 のいずれか一項記載の医薬組成物。

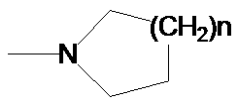
【請求項 6】

G^2 が、以下：

- ・水素原子、フッ素原子、シクロプロピル基、メトキシ基、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、6-モルホリニル、アゼパン-1-イルおよびピペリジン-1-イル、
- ・所望により Me および F から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよい、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはピラジニル環、および
- ・フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、オキサジアゾリルおよび $-CONR^7R^8$ 基 (ここで、オキサジアゾリル基は、所望によりメチル基により

置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化5】



{式中、 n は1である。}

で示される基を形成する)から選択される1個、2個または3個の置換基により置換されていてよいフェニル基

10

から選択される基を示すか、または

G^2 が、 R^6 と一体となって、非芳香族性 C_6 炭素環式基またはフェニル基を形成する、請求項1ないし5のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項7】

G^2 が、メトキシ基、シクロプロピル基および所望により置換されていてよいフェニル基、ピリジル基、キノリニル基、ピリミジニル基およびピラジニル基から選択される基を示す、請求項1ないし6のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項8】

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され、

20

R^2 が、水素原子、ハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され、

R^3 が、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、テトラゾリル、 $-SO_2NHR^5$ および $-CONHSO_2R^5$ 基(ここで、 R^5 は、水素原子および直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基からなる群から選択される)からなる群から選択され、

R^4 が、水素原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され、

R^9 が水素原子を示し、

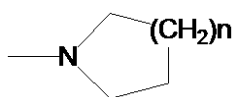
G^1 が、 N および CR^6 (ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、単環式 N 含有 C_{5-7} ヘテロアリアル、単環式 N 含有 C_{3-7} ヘテロシクリル基、ならびにハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい C_{6-10} アリアル基からなる群から選択される)から選択される基を示し、

30

G^2 が、以下：

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CONR^7R^8$ (ここで、 R^7 および R^8 が、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化6】



40

{式中、 n は0ないし3の整数である。}

で示される基を形成する)から選択される1個以上の置換基により置換されていてよい、

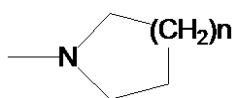
1個の窒素原子を含む単環式または二環式5ないし10員のヘテロ芳香環、および

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基(ここで、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基は、所望により C_{1-4} アルキルまたは C_{3-4} シクロアルキル基からなる群から選択される)からなる群から選択される基を示す、請求項1ないし10のいずれか一項記載の医薬組成物。

50

γ シクロアルキル基により置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、酸素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 7】



{ 式中、 n は 0 ないし 3 の整数である。 }

で示される基を形成する) から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよいフェニル基

10

から選択される基を示す、

請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

R^1 が、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルおよび $-CF_3$ 基からなる群から選択される、請求項 1 ないし 8 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 10】

R^1 が、メチル基およびシクロプロピル基からなる群から選択される、請求項 1 ないし 9 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 11】

20

R^1 がシクロプロピル基である、請求項 1 ないし 10 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

R^2 が、水素またはハロゲン原子から選択される、請求項 1 ないし 11 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 13】

R^2 が水素原子である、請求項 1 ないし 12 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 14】

R^3 が、 $COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ およびテトラゾリル基からなる群から選択される、請求項 1 ないし 13 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

30

【請求項 15】

R^3 が $-COOH$ 基である、請求項 1 ないし 14 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 16】

R^4 が水素原子またはメチル基を示す、請求項 1 ないし 15 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 17】

R^9 が水素原子である、請求項 1 ないし 16 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 18】

G^1 が、窒素原子および CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (シクロプロピル)、 C (フェニル) および $C(CF_3)$ 基からなる群から選択される、請求項 1 ないし 17 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

40

【請求項 19】

G^2 が、所望により置換されていてよいフェニル基、ピリジル基、キノリニル基、ピリミジニル基およびピラジニル基から選択される基を示す、請求項 1 ないし 18 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 20】

G^2 が、所望により置換されていてよいフェニル基、4 - ピリジル基、5 - キノリニル (quinolynyl) 基および 2 - ピラジニル基からなる群から選択される基を示す、請求項 1 ないし 19 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 21】

50

R^1 が、メチルまたはシクロプロピル基から選択され、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が COOH 基であり、 R^4 が、水素原子またはメチル基であり、 G^1 が、窒素原子および CH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 C (シクロプロピル)、 C (フェニル) および $\text{C}(\text{CF}_3)$ 基から選択され、そして G^2 が、所望により置換されていてよいフェニル基、4 - ピリジル基、5 - キノリニル基および 2 - ピラジニル基からなる群から選択される基である、請求項 1 記載の医薬組成物。

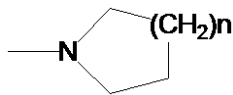
【請求項 2 2】

R^9 が水素原子である、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

R^1 が、メチルまたはシクロプロピル基から選択され、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が COOH 基であり、 R^4 が水素原子であり、 G^1 が、窒素原子および CH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)$ および $\text{C}(\text{CF}_3)$ 基から選択され、そして G^2 が、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシおよび $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ (ここで、 R^7 は水素であり、 R^8 はシクロプロピルであるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 8】



{ 式中、 n は 1 である。 }

で示される基を形成する) から選択される 1 個または 2 個の置換基で所望により置換されていてよいフェニル基である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

化合物が、

- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニルピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - (2 - カルボキシ - 4 - シクロプロピルフェニルアミノ) - 3 - メチル - 2 - フェニルピリジン 1 - オキシド
- 5 - メチル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (エチル (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (3 ' - フルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - メチル - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イル
 アミノ) 安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シク
 ロプロピル安息香酸 10
 5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸
 2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -
 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
 ル安息香酸
 2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル
 安息香酸 20
 5 - メチル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸
 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸
 2 - (6 - (アゼパン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
 ル安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 -
 メチル安息香酸
 2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
 2 - (3 ' - クロロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 30
 5 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2 , 2 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - フルオロ安息香
 酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
 チル安息香酸 40
 2 - (6 - (3 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香
 酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
 チル安息香酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - プロモ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - クロロ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香
 酸
 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (50

- トリフルオロメチル)安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチル安息香酸
 5 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 10
 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 20
 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 エチル 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 30
 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 エチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 tert - ブチル 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 40
 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 tert - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 エチル 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルア 50

- ミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 -
イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル
アミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3
- イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル
アミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 10
- イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -
3 - メチル安息香酸
- tert - ブチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3
- イルアミノ) - 3 - メチルベンゾエート
- 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- tert - ブチル 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミ
ノ) ベンゾエート
- 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- tert - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - 20
メチルベンゾエート
- 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルア
ミノ) 安息香酸
- tert - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリ
ジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル
) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フ
ェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息 30
香酸
- エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ
) ベンゾエート
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン
- 3 - イルアミノ) 安息香酸
- tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フ
ェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 2 - (6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
ル安息香酸
- tert - ブチル 2 - (6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルア 40
ミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
チル安息香酸
- tert - ブチル 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル
アミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ
) 安息香酸
- tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン
- 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 2 - (3' - フルオロ - 3 - メチル - 2, 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メ 50

チル安息香酸

t e r t - ブチル 2 - (3 ' - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イル
アミノ) - 5 - メチルベンゾエート

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ)
安息香酸

t e r t - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン
- 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -
イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン
- 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロ
メチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - クロロ - 2 - (6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安
息香酸

エチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロ
ピルベンゾエート

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルア
ミノ) 安息香酸

5 - フルオロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イル
アミノ) 安息香酸

2 - (3 ' - フルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香
酸

t e r t - ブチル 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) -
5 - メチルベンゾエート

2 - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安
息香酸

エチル 2 - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
チルベンゾエート

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル
安息香酸

メチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロ
ピルベンゾエート

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

t e r t - ブチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5
- メチルベンゾエート

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル)
ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3
- イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ)
安息香酸

2 - (2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シ
クロプロピル安息香酸

10

20

30

40

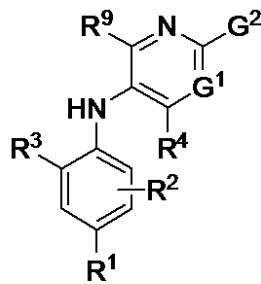
50

- 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 - シクロプロボキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 10
- 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (6 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 20
- 2 - (6 - (3 - シクロプロピルカルバモイルフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 30
- 2 - (6 - (3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 40
- およびその薬学的に許容される塩および N - オキシドのうち 1 個である、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 25】

式 (I)

【化 9】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 G^1 および G^2 は、請求項 1 ないし 24 のいずれか一項に定義の通りである。ただし、 G^2 が、水素または塩素原子、メトキシまたはブトキシ基であるか、または R^6 と一体となって、フェニル基を形成するとき、 R^1 は、水素原子または塩素原子ではない。]

で示される化合物。

【請求項 26】

ヒトまたは動物体の処置に用いるための、請求項 25 記載の化合物。

【請求項 27】

請求項 25 記載の化合物を薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 1 記載の病状または疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ないし 24 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 29】

リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスから選択される病状または疾患の処置または予防における使用のための、(i) 請求項 1 ないし 26 のいずれか一項記載の化合物；および (ii) 以下：

- a) 抗 TNF モノクローナル抗体
- b) TNF アンタゴニスト
- c) カルシニューリン (PP - 2 B) 阻害剤 / INS 発現阻害剤
- d) IL - 1 受容体アンタゴニスト
- e) 抗 CD 20 モノクローナル抗体
- f) p 38 阻害剤
- g) NF - B (NFKB) 活性化阻害剤
- h) ジヒドロ葉酸レダクターゼ (DHFR) 阻害剤

から選択される別の化合物を含む、組合せ製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (DHODH) の新規阻害剤に関する。これらの化合物は、自己免疫疾患、免疫性および炎症性疾患、骨破壊障害、悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイルス性疾患および感染症のような、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害により改善される可能性のあることが公知の疾患および障害の処置、予防または抑制において有用である。

【背景技術】

【0002】

酵素ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼ (DHODH) は、ピリミジン生合成経路の第 4 工程、すなわちフラビンモノヌクレオチド中間体を経るユビキノン (補酵素 Q) への電子移動と同時のジヒドロオロテートからオロテートへの変換経路を触媒する酵素である (

10

20

30

40

50

Loffler et al Mol Cell Biochem, 1997)。ピリミジン源として専らこのデノボ経路を有する寄生虫（熱帯マラリア原虫）（McRobert et al Mol Biochem Parasitol 2002）および細菌（大腸菌）と対比して、哺乳動物細胞はさらなるサルベージ経路を有する。

【 0 0 0 3 】

恒常的増殖中、DHODHに依存しない該サルベージ経路は、細胞にピリミジン塩基を提供するには十分であると考えられる。しかし、高ターンオーバー細胞、特にTおよびBリンパ球だけは、増殖にデノボ経路を必要とする。これらの細胞において、DHODH阻害は、DNA合成を抑制して細胞周期進行を停止させ、その結果、細胞増殖を停止させる（Breedveld FC et al Ann Rheum Dis 2000）。

【 0 0 0 4 】

故に、DHODH阻害剤は、慢性炎症および組織破壊を引き起こす異常かつ非制御の細胞増殖により特徴付けられるヒト疾患において有益な免疫抑制および抗増殖効果を示す。

【 0 0 0 5 】

リンパ球増殖の停止に加えて、DHODH阻害剤（すなわち、テリフルノミド、マリチムス（FK778）およびブレキナール）は、サイトカイン産生および核因子（NF）- κ B-シグナル伝達の阻害、単球移動ならびに形質転換増殖因子 1 の増大した産生による抗炎症作用を有し、かつTヘルパー細胞1型（Th1）から2型（Th2）下位集団分化へのシフトを誘発する（Manna et al. J Immunol 2000）（Dimitrova et al J. Immunol 2002）。さらに、RANKLにより仲介される破骨細胞分化は、DHODH阻害により減少した（Urushibara et al. Arthritis Rheum 2004）。

【 0 0 0 6 】

臨床試験に至ったDHODHの2種の阻害剤の共結晶化実験において、ブレキナール（brequinar）（Dexter D.L. et al.; Cancer Res. 1985）およびテリフルノミド（A77-1726）は両方とも、補酵素ユビキノンの結合部位であるとも考えられている共通部位に結合することが見出された（Liu et al; Struc. Fold. Des. 2000）。

【 0 0 0 7 】

商品名Aravaを付して販売されるレフルノミド（EP0780128、WO97/34600）は、市場に出回った最初のDHODH阻害剤であった。レフルノミドは、中程度の効力を有するヒトDHODHを阻害する活性代謝物である、テリフルノミドのプロドラッグである（Fox et al, J. Rheumatol. Suppl. 1998）。

【 0 0 0 8 】

レフルノミドは、Aventisから市販されるDMARD（疾患修飾性抗リウマチ剤）であり、それは、1998年にリウマチ性関節炎の処置のためにFDAにより承認され、そして2004年に乾癬性関節炎の処置のためにEMAにより承認された。現在、レフルノミドは、全身性エリテマトーデス、ウェゲナー肉芽腫症（Metzler et al; Rheumatology 2004; 43(3), 315 - 320）およびHIV感染症の処置のために積極的に開発されている。さらに、その活性代謝物であるテリフルノミドは、多発性硬化症において有効であり、現時点で、第III相臨床試験の段階である（O'Connor et al Neurology 2006）。

【 0 0 0 9 】

他のデータは、強直性脊椎炎（Haibel et al.; Ann. Rheum. Dis. 2005）、多関節若年性特発性関節炎（Silverman et al.; Arthritis Rheum. 2005）およびサルコイドーシス（Baughman et al.; Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004）のような他の密接に関係する疾患で明らかである。さらに、レフルノミドおよびFK778は、サイトメガロウイルスに対する優れた抗ウイルス活性を有することが示されている。レフルノミドは、現在、臓器移植後のサイトメガロウイルス疾患に対する二次治療として示唆される（John et al Transplantation 2004）。さらに、レフルノミドは、通常用量で得られ得る約75%濃度でHIV複製を低減する（Schlapfer E et al. AIDS 2003）。

【 0 0 1 0 】

ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害により仲介される生理的效果に照らして、近年、いくつかのDHODH阻害剤が、自己免疫疾患、免疫性および炎症性疾患、骨破壊

10

20

30

40

50

疾患、悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイルス性疾患および感染症の処置または予防のために開示されている。例えば、WO 06 / 0 4 4 7 4 1 ; WO 06 / 0 2 2 4 4 2 ; WO 06 / 0 0 1 9 6 1、WO 04 / 0 5 6 7 4 7、WO 04 / 0 5 6 7 4 6、WO 03 / 0 0 6 4 2 5、WO 02 / 0 8 0 8 9 7 および WO 99 / 4 5 9 2 6 を参照のこと。
【 0 0 1 1 】

D H O D H 阻害が役割を果たす疾患または障害には、自己免疫疾患、免疫性および炎症性疾患、骨破壊疾患、悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイルス性疾患および感染症が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 2 】

予防または処置され得る自己免疫疾患には、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、強直性脊椎炎、ウェゲナー肉芽腫症、多関節若年性特発性関節炎、潰瘍性大腸炎およびクローン病のような炎症性腸疾患、ライター症候群、線維筋痛症および1型糖尿病が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 3 】

予防または処置され得る免疫性および炎症性疾患には、喘息、C O P D、呼吸窮迫症候群、急性または慢性膵炎、移植片対宿主疾患、慢性サルコイドーシス、移植拒絶、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、ベーチェット症候群、結膜炎およびブドウ膜炎のような炎症性眼疾患が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 4 】

予防または処置され得る骨破壊疾患には、骨粗鬆症、骨関節症および多発性骨髄腫関連骨障害が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 5 】

予防または処置され得る悪性新生物障害には、前立腺癌、卵巣癌および乳癌が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 6 】

予防または処置され得る血管新生関連障害には、血管腫、眼の血管新生、黄斑変性症または糖尿病性網膜症が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 7 】

予防または処置され得るウイルス性疾患には、H I V 感染、肝炎ウイルスおよびサイトメガロウイルス感染が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 8 】

予防または処置され得る感染症には、敗血症、敗血症性ショック、内毒素ショック、グラム陰性菌敗血症、毒素ショック症候群、細菌性赤痢、およびマラリアのような他の原虫感染が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 9 】

現在、特定のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体は、D H O D H の新規の有効な阻害剤であり、故にこれらの疾患の処置または予防に用いられ得ることが見出されている。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらなる目的は、該化合物の製造方法；有効量の該化合物を含む医薬組成物；D H O D H の阻害により改善される可能性のある病状または疾患の処置のための医薬の製造における該化合物の使用（ここで、該病状または疾患は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスから選択される）；および、D H O D H の阻害により改善される可能性のある病状または疾患の処置法（ここで、該病状または疾患は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスから選択される）であって、処置を必要とする対象に本発明の化合物を投与することを含む方法、を提供することである。

【発明の概要】

【 0 0 2 1 】

10

20

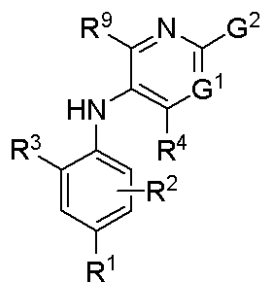
30

40

50

故に、本発明は、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害により改善される可能性のある病状または疾患の処置または予防における使用のための、式 (I)

【化 1】



10

[式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択され、

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され、

R^3 は、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、テトラゾリル、 $-SO_2NHR^5$ および $-CONHSO_2R^5$ 基 (ここで、 R^5 は、水素原子および直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基からなる群から選択される) からなる群から選択され、

R^4 は、水素原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択され、

R^9 は、水素原子およびフェニル基からなる群から選択され、

20

G^1 は、N および CR^6 (ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、単環式 N 含有 C_{5-7} ヘテロアリール、単環式 N 含有 C_{3-7} ヘテロシクリル基、ならびにハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{6-10} アリール基からなる群から選択される) から選択される基を示し、

【0022】

G^2 は、以下：

・水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{3-4} シクロアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基および $-NR^aR^b$ (ここで、 R^a は C_{1-4} アルキル基を示し、そして R^b は、 C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル基からなる群から選択されるか、または

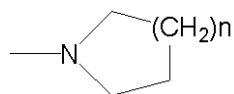
30

R^a および R^b は、それらが結合する窒素原子と一体となって、所望により 1 個の酸素原子をさらなるヘテロ原子として含んでいてよい 6 ないし 8 員の飽和ヘテロ環式環を形成する)、

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CONR^7R^8$ (ここで、 R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 2】

40



{ 式中、 n は 0 ないし 3 の整数である。 }

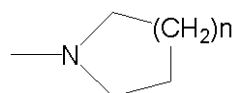
で示される基を形成する) から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよい、1 個以上の窒素原子を含む単環式または二環式 5 ないし 10 員のヘテロ芳香環、および

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基 (ここで、オキ

50

サジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基は、所望により C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル基により置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 3】



10

{ 式中、 n は 0 ないし 3 の整数である。 }

で示される基を形成する) から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよいフェニル基

から選択される基を示すか、または

G^2 は、 R^6 と一体となって、非芳香族性 C_{5-10} 炭素環式基または C_{6-10} アリール基を形成する。]

で示される化合物、およびその薬学的に許容される塩および N - オキシドに関する。

【 0 0 2 3 】

本明細書で用いる用語アルキルは、1 ないし 4 個の炭素原子を有する、所望により置換されていてよい直鎖または分枝鎖炭化水素ラジカルを包含する。該アルキル基上の好ましい置換基は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基である。

20

【 0 0 2 4 】

例えば、メチル、エチル、*n* - プロピル、*i* - プロピル、*n* - ブチル、*sec* - ブチルおよび *tert* - ブチルラジカルが含まれる。

【 0 0 2 5 】

本明細書で用いる用語アルコキシは、1 ないし 4 個の炭素原子をそれぞれ有する、所望により置換されていてよい直鎖または分枝鎖オキシ含有ラジカルを包含する。該アルコキシ基上の好ましい置換基は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基である。

【 0 0 2 6 】

例えば、メトキシ、エトキシ、*n* - プロポキシ、*i* - プロポキシ、*n* - ブトキシ、*sec* - ブトキシおよび *tert* - ブトキシラジカルが含まれる。

30

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いる用語シクロアルキルは、飽和炭素環式ラジカル類を包含し、他に特記されない限り、シクロアルキルラジカルは、典型的に 3 ないし 7 個の炭素原子、好ましくは 3 ないし 4 個の炭素原子を有する。

【 0 0 2 8 】

例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが含まれる。シクロアルキルラジカルが 2 個以上の置換基を有するとき、該置換基は同一または異なっていてよい。シクロアルキル基上の好ましい置換基は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基である。

40

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いる用語シクロアルコキシは、飽和オキシ含有炭素環式ラジカル類を包含し、他に特記されない限り、シクロアルコキシラジカルは、典型的に 3 ないし 8 個の炭素原子、好ましくは 3 ないし 4 個の炭素原子を有する。

【 0 0 3 0 】

例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシおよびシクロヘプチルオキシが含まれる。シクロアルコキシラジカルが 2 個以上の置換基を有するとき、該置換基は同一または異なっていてよい。シクロアルコキシ基上の好ましい置換基は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基である。

【 0 0 3 1 】

50

本明細書で用いる用語アリアルラジカルは、典型的に、フェニル、ナフチル、アントラニル (anthranyl) およびフェナントリルのような、所望により置換されていてよい $C_6 - C_{10}$ 単環式または多環式アリアルラジカルを含む。フェニルが好ましい。

【0032】

該所望により置換されていてよいアリアルラジカルは、典型的に、非置換であるか、または同一または異なっていてよい1、2または3個の置換基で置換される。該置換基は、好ましくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、ヒドロキシ基、アルキル部分が1ないし4個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、ヒドロキシカルボニル基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、および $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル基から選択される。アリアルラジカルが2個以上の置換基を有するとき、該置換基は、同一または異なっていてよい。他に特記されない限り、アリアル基上の置換基は、典型的にそれ自体非置換である。

10

【0033】

本明細書で用いる用語ヘテロアリアルおよびヘテロ芳香環は、互換的に用いられ、典型的に、少なくとも1個のヘテロ芳香環を含み、かつO、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、5ないし14員環系、好ましくは5ないし10員環系を含む。ヘテロアリアルラジカルは、少なくとも一個の環がヘテロ原子を含む、単環（単環式）または2もしくはそれ以上の縮合環（多環式）であり得る。

【0034】

本明細書で用いる用語ヘテロシクリルラジカルは、典型的に、5、6または7員ラジカルのような、非芳香族性、飽和または不飽和 $C_3 - C_{10}$ 炭素環式環系を包含し、ここで1個以上、例えば、1、2、3または4個の炭素原子、好ましくは1または2個の炭素原子が、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子により置換される。飽和ヘテロシクリルラジカルが好ましい。

20

【0035】

本明細書で用いる用語ハロゲン原子は、塩素、フッ素、臭素またはヨウ素原子を含み、典型的にフッ素、塩素または臭素原子である。接頭語として用いられるとき、用語ハロは同じ意味を有する。

【0036】

本明細書で用いる、本発明の一般構造式に存在するいくつかの原子、ラジカル、部分、鎖または環は、“所望により置換されていてよい”。このことは、これらの原子、ラジカル、部分、鎖または環が、非置換か、または1個以上、例えば1個、2個、3個または4個の置換基により何れかの位置で置換されていてよい（非置換の原子、ラジカル、部分、鎖または環に結合する水素原子を、化学的に許容される原子、ラジカル、部分、鎖または環により置換する。）ことを意味する。2個以上の置換基が存在するとき、各置換基は、同一または異なっていてよい。

30

【0037】

本明細書で用いる用語薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸または塩基との塩類を包含する。薬学的に許容される酸は、無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸および硝酸、ならびに有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルホン酸（シクラミン酸）またはp-トルエンスルホン酸の両方を含む。薬学的に許容される塩基は、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）水酸化物、ならびに有機塩基、例えばアルキルアミン、アリアルアルキルアミンおよびヘテロ環式アミンを含む。

40

【0038】

本発明の他の好ましい塩類は、四級アンモニウム化合物であって、アニオンの等価物 (X^-) が、N原子の正電荷と結合する。 X^- は、様々な無機酸のアニオン、例えばクロライド、ブロマイド、アイオダイド、サルフェート、ニトレート、ホスフェート、または有

50

機酸のアニオン、例えばアセテート、マレート、フマレート、シトレート、オキサレート、スクシナート、タートレート、マレート、マンデレート、トリフルオロアセテート、メタンスルフォネートおよび p - トルエンスルフォネートであり得る。X⁻ は、好ましくは、クロライド、ブロマイド、アイオダイド、サルフェート、ニトレート、アセテート、マレート、オキサレート、スクシナートまたはトリフルオロアセテートから選択されるアニオンである。より好ましくは、X⁻ は、クロライド、ブロマイド、トリフルオロアセテートまたはメタンスルフォネートである。

【0039】

R³ が COOH 基である特定の場合において、カルボキシル基の水素原子の、上記の薬学的に許容される塩基に由来するカチオンとの置換により対応するカルボン酸に由来する塩類が都合よい。

10

【0040】

本明細書で用いる N - オキシドは、常套の酸化剤を用いて、分子中に存在する第 3 級塩基性アミンまたはイミンから形成される。

【0041】

好ましくは、病状または疾患は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスから選択される。

【0042】

典型的に、R¹ は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、C₁ - 4 アルキル、C₃ - 4 シクロアルキルおよび - CF₃ 基からなる群から選択される。

20

【0043】

典型的に、R² は、水素、ハロゲン原子およびメチル基からなる群から選択される。

【0044】

典型的に、G¹ は、窒素原子、CCl、CF、CH、C(CH₃)、C(シクロプロピル)、C(フェニル)および C(CF₃) 基からなる群から選択される。

【0045】

典型的に、G² は、以下：

- ・水素原子、ハロゲン原子、C₃ - 4 シクロアルキル基、C₁ - 2 アルコキシ基および - NR^aR^b (ここで、R^a は C₁ - 2 アルキル基であり、R^b は、C₁ - 2 アルキル基および C₁ - 2 アルコキシ - C₁ - 2 アルキル基からなる群から選択されるか、または R^a および R^b は、それらが結合する窒素原子と一体となって、1 個の酸素原子をさらなるヘテロ原子として含んでいてよい飽和 6 または 7 員のヘテロ環式環を形成する)、

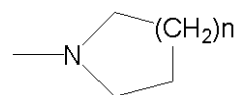
30

- ・ハロゲン原子および C₁ - 4 アルキル基から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよい、1 個または 2 個の窒素原子を含む単環式または二環式 5 ないし 10 員のヘテロ芳香環、および

- ・ハロゲン原子、C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシル、C₁ - 4 アルコキシ、C₃ - 4 シクロアルキル、C₃ - 4 シクロアルコキシ、シアノ、- CF₃、- OCF₃、- CONR⁷R⁸ およびオキサジアゾリル基 (ここで、オキサジアゾリル基は、C₁ - 4 アルキルまたは C₃ - 7 シクロアルキル基により置換されていてよく、そして R⁷ および R⁸ は、独立して、水素原子、直鎖または分子鎖 C₁ - 4 アルキル、C₃ - 4 シクロアルキル基から選択されるか、または R⁷ および R⁸ は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

40

【化 4】



{ 式中、n は 1 または 2 である }

の基を形成する) から選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基により置換されていてよいフェニル基、

50

から選択される基であるか、

または、 G^2 は、 R^6 と一体となって、非芳香族性 C_6 炭素環式基またはフェニル基を形成する。

【0046】

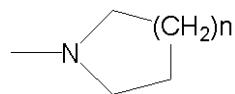
より典型的には、 G^2 は、以下：

・水素原子、フッ素原子、シクロプロピル基、メトキシ基、 $-NMeEt$ 、 $-NEt_2$ 、 $-N(Me)-(CH_2)_2-O-CH_3$ 、6-モルホリニル、アゼパン-1-イルおよびピペリジン-1-イル、

・MeおよびFから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはピラジニル環、および

・フッ素、塩素、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、シクロプロピル、シクロプロピルオキシ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ およびオキサジアゾリル基（ここで、オキサジアゾリル基は、所望によりメチル基により置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、メチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化5】



{ 式中、 n は1である }

の基を形成する)から選択される1個、2個または3個の置換基により置換されていてよい、フェニル基、

から選択される基であるか、

または、 G^2 は、 R^6 と一体となって、非芳香族性 C_6 炭素環式基またはフェニル基を形成する。

【0047】

本発明の一態様において、 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 $-CF_3$ および $-OCF_3$ からなる群から選択される。

【0048】

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択される。

【0049】

R^3 は、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ 、テトラゾリル、 $-SO_2NHR^5$ および $-ONHSO_2R^5$ 基（ここで、 R^5 は、水素原子および直鎖または分子鎖 C_{1-4} アルキル基からなる群から選択される）からなる群から選択される。

【0050】

R^4 は、水素原子および C_{1-4} アルキル基からなる群から選択される。

【0051】

R^9 は水素原子であり、

G^1 は、Nおよび CR^6 （ここで、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、単環式N含有 C_{5-7} ヘテロアリール、単環式N含有 C_{3-7} ヘテロシクリル基、ならびにハロゲン原子および C_{1-4} アルキル基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい C_{6-10} アリール基からなる群から選択される）から選択される基であり、

G^2 は、以下：

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および $-CONR^7R^8$ （ここで、 R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7}

10

20

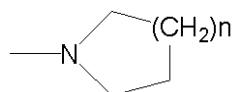
30

40

50

シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 6】

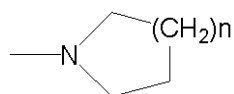


{ 式中、 n は 0 ないし 3 の整数である }

の基を形成する) から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよい、窒素原子を含む単環式または二環式 5 ないし 10 員のヘテロ芳香環、および

・ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{3-4} シクロアルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONR^7R^8$ 、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基 (ここで、オキサジアゾリル、トリアゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリル基は、所望により C_{1-4} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキル基により置換されていてよく、そして R^7 および R^8 は、独立して、水素原子、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基から選択されるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化 7】



{ 式中、 n は 0 ないし 3 の整数である }

の基を形成する) から選択される 1 個以上の置換基により置換されていてよいフェニル基、
から選択される基である。

【0052】

典型的に、 R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-4} シクロアルキルおよび $-CF_3$ からなる群から選択され、好ましくはメチル基およびシクロプロピル基であり、より好ましくはシクロプロピル基である。

【0053】

典型的に、 R^2 は、水素またはハロゲン原子から選択され、好ましくは水素原子である。

【0054】

典型的に、 R^3 は、 $-COOR^5$ 、 $-CONHR^5$ およびテトラゾリル基から選択され ; 好ましくは、 R^3 は $-COOH$ 基である。

【0055】

典型的に、 R^4 は、水素原子またはメチル基であり、好ましくは水素原子である。

典型的に、 R^9 は水素原子である。

典型的に、 G^1 は、N、CH、 $C(CH_3)$ 、C (シクロプロピル)、C (フェニル) または $C(CF_3)$ 基から選択される基である。

【0056】

典型的に、 G^2 は、メトキシ基、シクロプロピル基および所望により置換されていてよいフェニル、ピリジル、キノリニル (quinolynyl)、ピリミジニルおよびピラジニル基からなる群から選択され、より好ましくは、 G^2 は、所望により置換されていてよいフェニル、ピリジル、キノリニル (quinolynyl)、ピリミジニルおよびピラジニル基からなる群から選択され、最も好ましくは、所望により置換されていてよいフェニル、4 - ピリジル、5 - キノリニル (quinolynyl) および 2 - ピラジニル基である。

【0057】

本発明のさらに別の態様において、 R^1 は、メチルまたはシクロプロピル基から選択さ

10

20

30

40

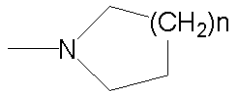
50

れ、 R^2 は水素原子であり、 R^3 は $-COOH$ 基であり、 R^4 は、水素原子またはメチル基であり、 G^1 は、 N 、 CH 、 $C(CH_3)$ 、 C (シクロプロピル)、 C (フェニル) および $C(CF_3)$ 基から選択され、そして G^2 は、所望により置換されていてよいフェニル、4 - ピリジル、5 - キノリニル (quinolynyl) および 2 - ピラジニル基からなる群から選択され、より好ましくは、 R^9 は水素基である。

【0058】

本発明のさらに別の態様において、 R^1 は、メチルまたはシクロプロピル基から選択され、 R^2 は水素原子であり、 R^3 は $-COOH$ 基であり、 R^4 は水素原子であり、 G^1 は、窒素原子および CH 、 $C(CH_3)$ および $C(CF_3)$ 基から選択され、そして G^2 は、クロロ、フルオロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシおよび $-CONR^7R^8$ (ここで、 R^7 は水素であり、 R^8 はシクロプロピルであるか、または R^7 および R^8 は、それらが結合する窒素原子と一体となって、式

【化8】



{ 式中、 n は 1 である }

の基を形成する) から選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいフェニル基である。

【0059】

本発明の特定の個々の化合物には、以下：

- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニルピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - (2 - カルボキシ - 4 - シクロプロピルフェニルアミノ) - 3 - メチル - 2 - フェニルピリジン 1 - オキシド
- 5 - メチル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (エチル (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (3 ' - フルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (6 - (ジエチルアミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - メチル - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イル
 アミノ) 安息香酸

【 0 0 6 0 】

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シク
 ロプロピル安息香酸

5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸

2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -
 5 - メチル安息香酸

2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
 ル安息香酸

2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル
 安息香酸

5 - メチル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミ
 ノ) 安息香酸

2 - (6 - (アゼパン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
 ル安息香酸

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 -
 メチル安息香酸

2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

2 - (3 ' - クロロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2 , 2 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - フルオロ安息香
 酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
 チル安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香
 酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
 チル安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - プロモ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - クロロ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香
 酸

【 0 0 6 1 】

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (
 トリフルオロメチル) 安息香酸

- 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸
- 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチル安息香酸
- 5 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- 2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 10
- 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 20
- エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
- エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート
- 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 30
- 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 【 0 0 6 2 】
- 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- t e r t - ブチル 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 40
- 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- t e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- エチル 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート
- 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルア 50

ミノ) - 5 - メチル安息香酸	
エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 -	
イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート	
2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル	
アミノ) - 5 - メチル安息香酸	
エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3	
- イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート	
2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル	
アミノ) - 5 - メチル安息香酸	
エチル 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3	10
- イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート	
2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -	
3 - メチル安息香酸	
t e r t - ブチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3	
- イルアミノ) - 3 - メチルベンゾエート	
3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸	
t e r t - ブチル 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミ	
ノ) ベンゾエート	
2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸	
t e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 -	20
メチルベンゾエート	
3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルア	
ミノ) 安息香酸	
t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリ	
ジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート	
5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル	
) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸	
エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フ	
ェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート	
5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息	30
香酸	
【 0 0 6 3 】	
エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ	
) ベンゾエート	
5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン	
- 3 - イルアミノ) 安息香酸	
t e r t - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フ	
ェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート	
2 - (6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ	
ル安息香酸	40
t e r t - ブチル 2 - (6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルア	
ミノ) - 5 - メチルベンゾエート	
2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ	
チル安息香酸	
t e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル	
アミノ) - 5 - メチルベンゾエート	
5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ	
) 安息香酸	
t e r t - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン	
- 3 - イルアミノ) ベンゾエート	50

2 - (3' - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (3' - フルオロ - 3 - メチル - 2 , 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

10

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - クロロ - 2 - (6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

20

【 0 0 6 4 】

エチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - フルオロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (3' - フルオロ - 2 , 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

30

tert - ブチル 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

2 - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

メチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

40

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

50

- 2 - (2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 - シクロプロボキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸 10
- 2 - (2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 【 0 0 6 5 】
- 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸 20
- 2 - (6 - (3 , 5 - ジフルオロピリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (3 - シクロプロピルカルバモイルフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ安息香酸 30
- 2 - (6 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (3 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- 2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸、および 40
- 2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
- ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドが含まれる。
- 【 0 0 6 6 】
- 他の興味のある化合物は、以下：
- 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニルピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
- 5 - (2 - カルボキシ - 4 - シクロプロピルフェニルアミノ) - 3 - メチル - 2 - フェニルピリジン 1 - オキシド
- 5 - メチル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルア 50

ミノ)安息香酸

2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (3' - フルオロ - 2 , 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ)
安息香酸

2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 5 - イル
アミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イル
アミノ) 安息香酸

2 - (2 - (3 - シクロプロボキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シク
ロプロピル安息香酸

5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミ
ノ) 安息香酸

2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -
5 - メチル安息香酸

2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
ル安息香酸

2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル
安息香酸

5 - メチル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミ
ノ) 安息香酸

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミ
ノ) 安息香酸

2 - (6 - (アゼパン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチ
ル安息香酸

2 - (2 , 3' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

2 - (3' - クロロ - 2 , 4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2 , 2' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
チル安息香酸

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
チル安息香酸

【 0 0 6 7 】

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - イソプロボキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) -
5 - メチル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル
) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息
香酸

2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メ
チル安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 -
イルアミノ) 安息香酸

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル

10

20

30

40

50

) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

2 - (6 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

2 - (6 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸、

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸、

ならびにその薬学的に許容される塩および N - オキシドである。

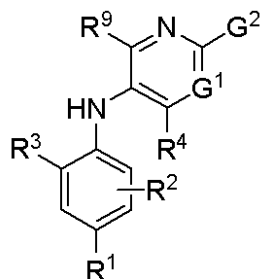
【 0 0 6 8 】

式 (I) の化合物は新規であり、ただし、 G^2 が水素または塩素原子、メトキシまたはブトキシ基であるか、または R^6 と一体となってフェニル基を形成するとき、 R^1 は、水素原子または塩素原子ではない。

【 0 0 6 9 】

故に、本発明はまた、式 (I)

【 化 9 】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 G^1 および G^2 は、上記に定義の通りである。ただし、 G^2 が水素または塩素原子、メトキシまたはブトキシであるか、または R^6 と一体となってフェニル基を形成するとき、 R^1 は、水素原子または塩素原子ではない。]
で示される化合物に関する。

【 0 0 7 0 】

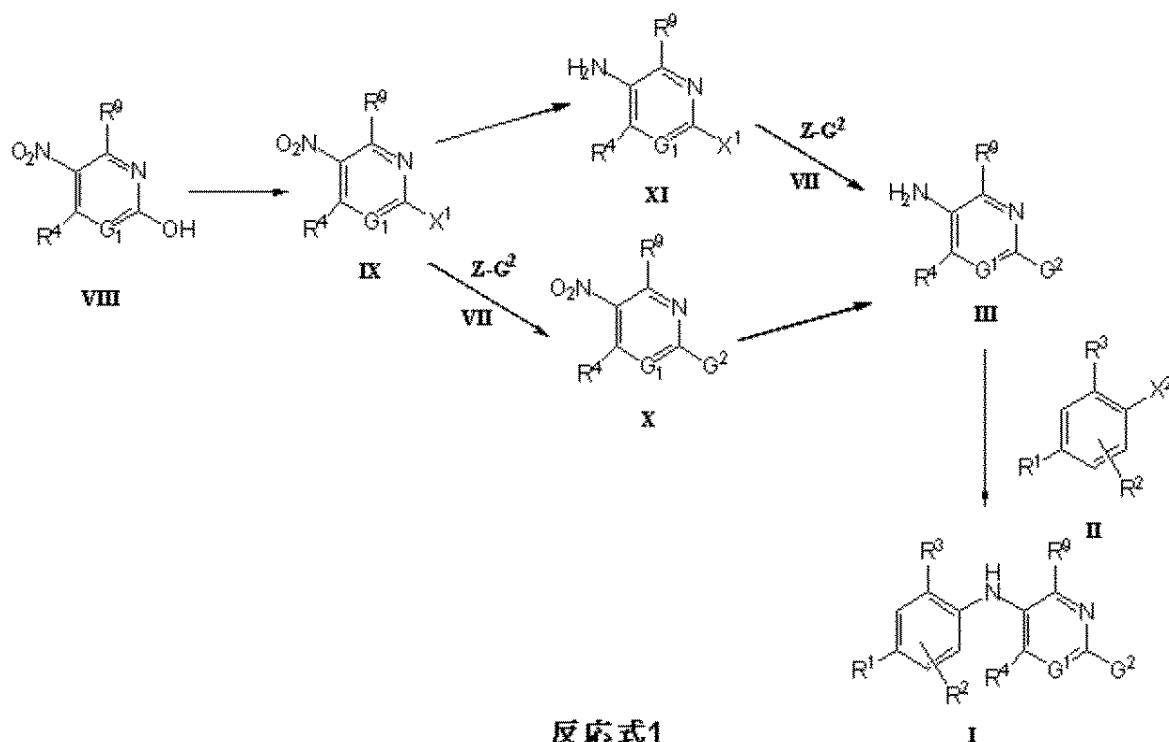
一般式 (I) の化合物は、反応式 1 に示される合成スキームに従って製造され得る。

10

20

30

【化 10】



【0071】

一般式(I)の化合物を、中間体(II)(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、上記に定義の通りであり、そして X^2 は塩素または臭素原子である)と中間体(III)(式中、 R^4 、 R^9 、 G^1 および G^2 は、上記に定義の通りである)の反応により製造できる。反応を、80 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下で、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)またはキサントホス(Xanthphos)のようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ またはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)($Pd_2(dba)_3$)のようなパラジウム触媒を用いて行うことができる。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波中で行われ得る。

【0072】

あるいは、反応は、80 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または Na_2CO_3 のような塩基を用いて、Cuおよび Cu_2O の混合物のような銅触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波中で行われ得る。

【0073】

一般式(III)の中間体を、室温で1ないし24時間、EtOAc、MeOH、THFまたはEtOHのような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ の存在下、水素およびPd/C、Pt/C、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ またはNi-ラネーのような触媒を用いてニトロ基を還元することにより中間体(X)から得ることができる。

【0074】

あるいは、一般式(III)の中間体を、中間体(XI)(式中、 X^1 は塩素または臭素原子である)と中間体(VII)(式中、Zは、ボロン酸、ボロネート、トリアルキルスタンナンまたはジンケート誘導体である)の反応からも得ることができる。反応は、40 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたはTHFのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 またはNa

O^tBu のような塩基の存在下、必要なときBINAP、トリシクロヘキシルホスフィン($P(Cy)_3$)またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)($PdCl_2(dppf)DCM$)のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100ないし160の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波中で行われ得る。Zがトリアルキルスタナン誘導体である特定の場合において、CuIを共触媒として添加する。

【0075】

一般式(X)の中間体を、中間体(IX)(式中、 X^1 は塩素または臭素原子である)と中間体(VII)(式中、Zは、ボロン酸、ボロネート、トリアルキルスタナンまたはジンケート誘導体である)の反応により得ることができる。反応は、40ないし160の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたはTHFのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なときBINAP、 $P(Cy)_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100ないし160の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波中で行われ得る。Zがトリアルキルスタナン誘導体である特定の場合において、CuIを共触媒として添加する。

【0076】

式(XI)の中間体は市販されているか、または室温で1ないし24時間、EtOAc、MeOH、THFまたはEtOHのような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ の存在下、水素およびPd/C、Pt/C、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ またはNi-ラネーのような触媒を用いて、ニトロ基を還元することにより式(IX)の中間体から製造され得る。

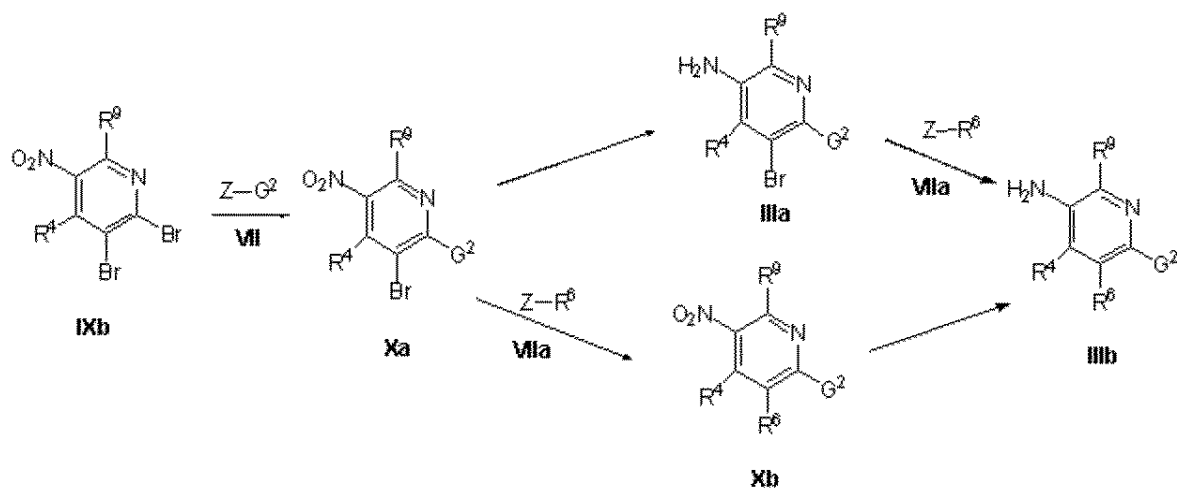
【0077】

式(IX)の中間体は市販されているか、または式(VIII)の中間体から得られ得る。反応は、70ないし140の温度範囲で15分間ないし24時間、 PCl_5 または PBr_3 を添加した $POCl_3$ または $POBr_3$ の存在下で行われ得る。

【0078】

R^6 が、 C_{3-4} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} ヘテロシクリルまたは C_{5-7} ヘテロアリールから選択される基である特定の場合において、一般式(IIb)の中間体は、反応式2に記載の合成スキームに従って得られ得る。

【化11】



反応式2

【0079】

中間体 (I I I b) (式中、 R^4 、 R^9 および G^2 は、上記に定義の通りである) は、中間体 (I I I a) と中間体 (V I I a) (式中、 Z は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスタンナンまたはジンケート誘導体) の反応により得られ得る。反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なとき BINAP、 $P(Cy)_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)DCM$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。 Z がトリアルキルスタンナン誘導体である特定の場合において、 CuI を共触媒として添加する。

10

【0080】

あるいは、一般式 (I I I b) の中間体を、室温で 1 ないし 24 時間、 $EtOAc$ 、 $MeOH$ 、THF または $EtOH$ のような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ の存在下、水素および Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ または Ni -ラネーのような触媒を用いてニトロ基を還元することにより一般式 (X b) の中間体から得ることができる。

【0081】

一般式 (I I I a) の中間体 (式中、 R^4 および G^2 は上記の通りである) を、室温で 1 ないし 24 時間、 $EtOAc$ 、 $MeOH$ 、THF または $EtOH$ のような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ の存在下、水素および Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ または Ni -ラネーのような触媒を用いてニトロ基を還元することにより一般式 (X a) の中間体から得ることができる。

20

【0082】

一般式 (X b) の中間体を、一般式 (X a) の中間体 (式中、 R^4 および G^2 は上記の通りである) と中間体 (V I I a) (式中、 Z は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスタンナンまたはジンケート誘導体である) の反応により得ることができる。反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なとき BINAP、 $P(Cy)_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)DCM$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。 Z がトリアルキルスタンナンである特定の場合において、 CuI は共触媒として添加される。

30

【0083】

一般式 (X a) の中間体を、中間体 (I X b) と中間体 (V I I) (式中、 Z は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスタンナンまたはジンケート誘導体である) の反応により得ることができる。反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なとき BINAP、 $P(Cy)_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)DCM$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。 Z がトリアルキルスタンナン誘導体である特定の場合において、 CuI は共触媒として添加される。

40

【0084】

一般式 (I X b) の中間体は市販されているか、または反応式 1 の式 (I X) の中間体

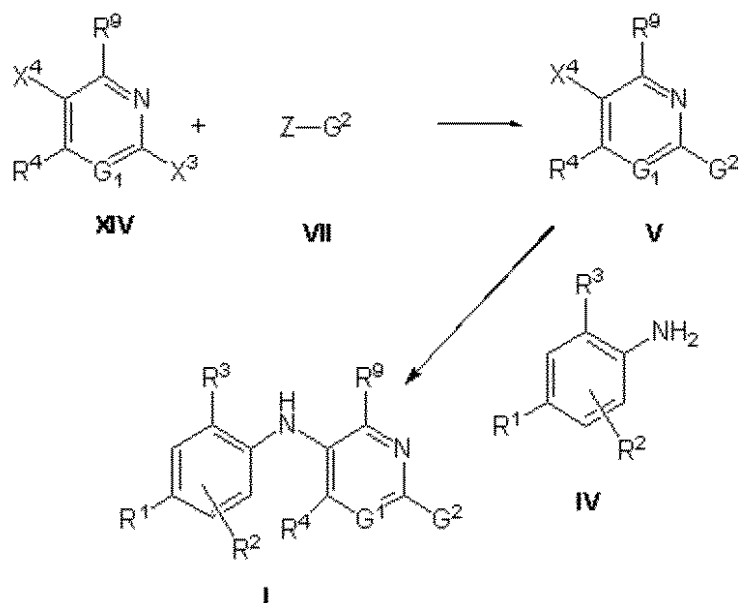
50

について示される方法と同様の方法で製造され得る。

【 0 0 8 5 】

別法において、一般式 (I) の化合物は、反応式 3 の合成スキームに従って製造され得る。

【 化 1 2 】



10

20

反応式 3

【 0 0 8 6 】

一般式 (I) の化合物は、中間体 (I V) (式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記の通りである) と中間体 (V) (式中、 R^4 、 R^9 、 G^1 および G^2 は上記の通りであり、 X^4 は、臭素またはヨウ素原子またはトリアルキルスタンナン誘導体である) の反応により製造され得る。

【 0 0 8 7 】

X^4 が、臭素またはヨウ素原子であるとき、反応は、80 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、BINAP またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

30

【 0 0 8 8 】

X^4 がトリアルキルスタンナン誘導体であるとき、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ のような銅ベースの触媒は、25 ないし 90 の温度範囲で、アセトニトリル、トルエン、ジクロロメタンまたは THF のような溶媒中、トリエチルアミン、1,2-ルチジン、 CsF またはフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF) のような塩基の存在下で用いられる。

40

【 0 0 8 9 】

一般式 (V) の中間体は、中間体 (X I V) (式中、 X^3 は、臭素または塩素原子である) と中間体 (V I I) (式中、Z は、ボロン酸、ボロネート、トリアルキルスタンナンまたはジンケート誘導体である) の反応により製造され得る。反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なとき BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ または $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{DCM}$ のよ

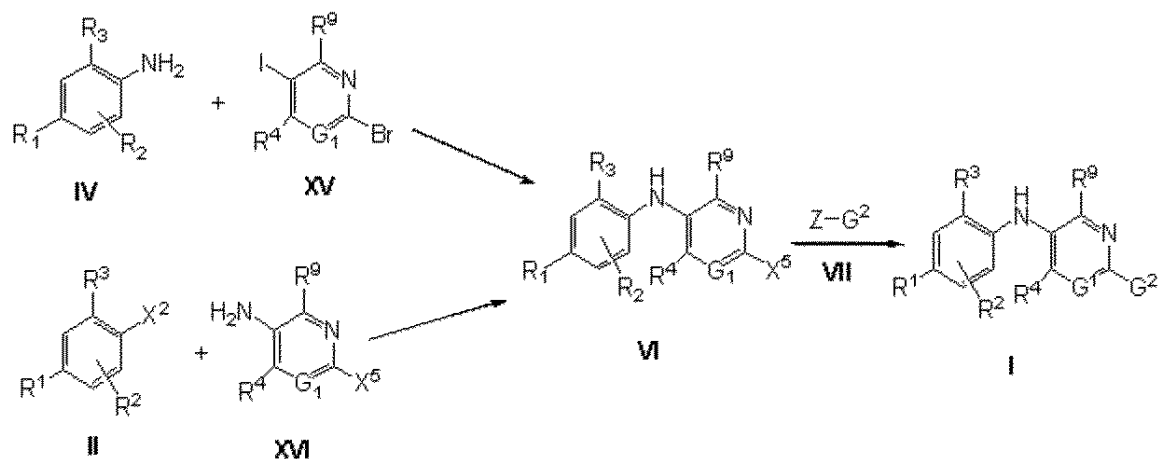
50

うなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。Zがトリアルキルスタンナンであるとき、CuIは共触媒として添加され得る。

【0090】

さらに別の別法において、一般式(I)の化合物は、反応式4に示す合成スキームに従って製造され得る。

【化13】



反応式 4

【0091】

一般式(I)の化合物は、中間体(VI)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 および G^1 は上記の通りであり、 X^5 は塩素または臭素原子である)と中間体(VII)(式中、 G^2 は上記の通りであり、Zは、ボロン酸、ボロネート、トリアルキルスタンナンおよびジンケート誘導体から選択される)の反応により製造され得る。反応は、40 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたはTHFのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なときBINAP、 $P(Cy)_3$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)DCM$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。あるいは、反応は、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。Zがトリアルキルスタンナン誘導体であるとき、CuIは共触媒として添加される。

【0092】

一般式(VI)の中間体は、中間体(II)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および X^2 は上記の通りである)と中間体(XVI)(式中、 R^4 、 G^1 および X^5 は上記の通りである)の反応により得られ得る。反応は、80 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、BINAPまたはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ または $Pd_2(dba)_3$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。あるいは、反応は、80 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または Na_2CO_3 のような塩基を用いて、Cuまたは Cu_2O のような銅触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。

【0093】

一般式(VI)の中間体はまた、中間体(IV)(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は上記

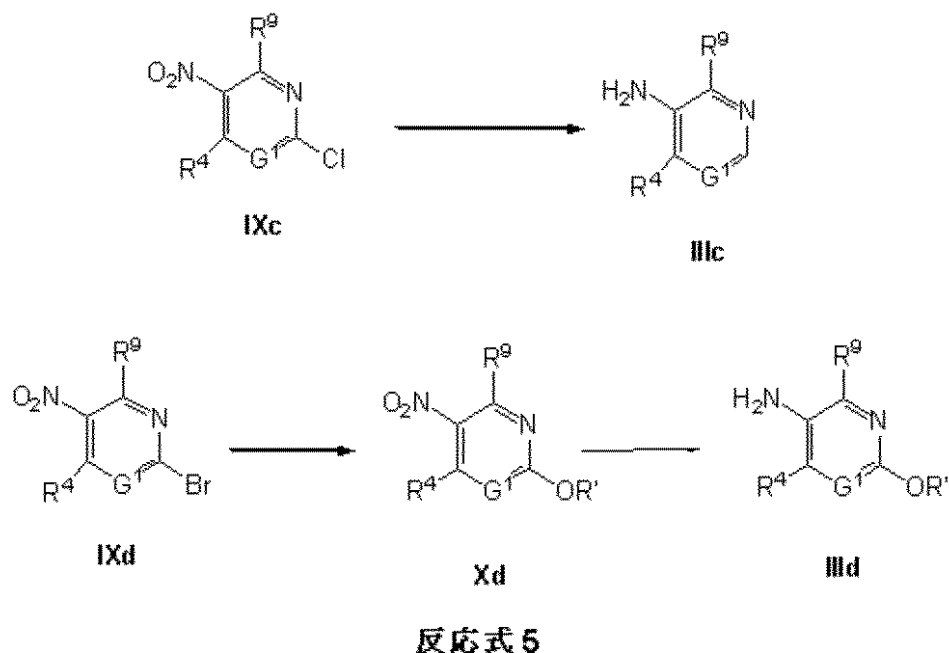
の通りである)と中間体(XV)(式中、 R^4 、 R^9 および G^1 は上記の通りである)の反応から得られ得る。反応は、80ないし160の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、BINAPまたはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ または $Pd_2(dba)_3$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100ないし160の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。

【0094】

式中、 G^2 が、水素原子またはアルコキシ基である特定の場合において、式(IIIc)および(IIId)の中間体を、反応式5に示す合成スキームに従って製造することができる。

10

【化14】



20

30

【0095】

一般式(IIIc)の中間体は、室温で1ないし24時間、EtOAc、MeOH、THFまたはEtOHのような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ または $SnCl_2 \cdot H_2O$ または $Fe-HCl$ の存在下、水素および Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ または Ni -ラネーのような触媒を用いて一般式(IXc)の中間体を還元することにより得られ得る。

【0096】

一方、一般式(IIId)の中間体(式中、 R' はメチル基である)は、EtOAcのような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ または $SnCl_2 \cdot H_2O$ または $Fe-HCl$ の存在下、水素および Pd/C 、 Pt/C 、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ または Ni -ラネーのような触媒を用いて一般式(Xd)の中間体を還元することにより得られ得る。

40

【0097】

一般式(Xd)の中間体は、メタノールの存在下、100で加熱することにより式(IXd)の中間体から得られ得る。

【0098】

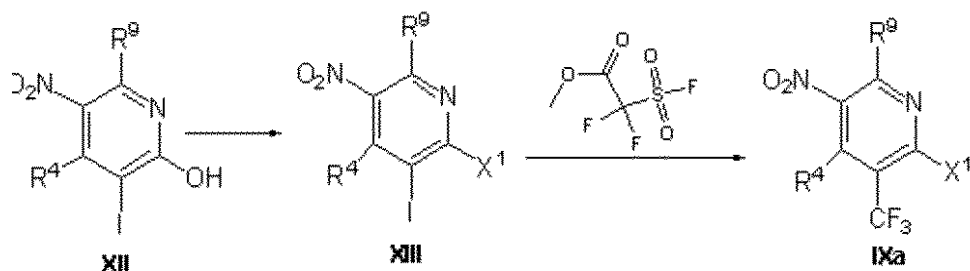
一般式(IXc)および(IXd)の中間体は市販されているか、または反応式1の式(IX)の中間体について示される方法と同様の方法により製造され得る。

【0099】

G_1 が CR^6 (ここで、 R^6 は $-CF_3$ である)である特定の場合において、一般式(IXa)の中間体は、反応式6に示す合成スキームに従って製造され得る。

50

【化 15】

反応式 6

【0100】

一般式 (IXa) の中間体は、40 ないし 130 の温度範囲で 1 ないし 48 時間、DMF または トルエン のような溶媒中、2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチルの存在下、式 (XIII) の中間体から得られ得る

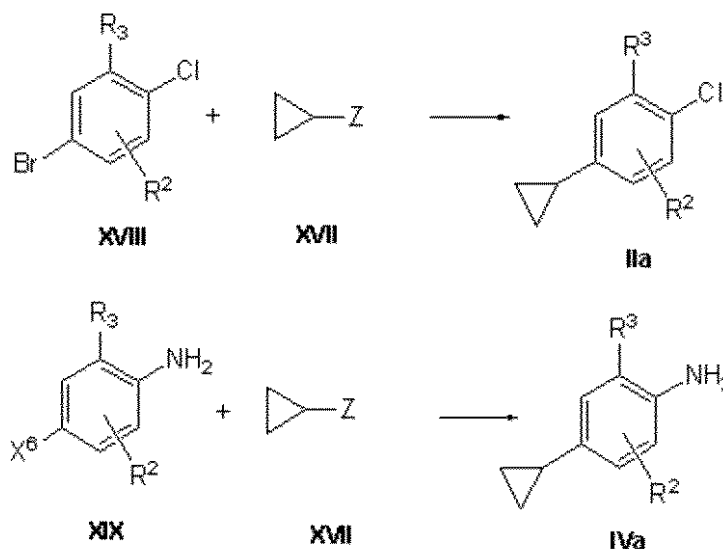
【0101】

式 (XIII) の中間体は、一般式 (XII) の中間体から得られ得る。反応は、70 ないし 140 の温度範囲で 15 分間ないし 24 時間、 PCl_5 または PBr_3 を添加した POCl_3 または POBr_3 の存在下で行われ得る。

【0102】

概して、式 (II) および (IV) の中間体は市販されている。しかしながら、 R^1 がシクロプロピル基である特定の場合において、該中間体は、反応式 7 に示す合成スキームに従って得られ得る。

【化 16】

反応式 7

【0103】

式 (IIa) および (IVa) の中間体は、それぞれ中間体 (XVIII) および (XIX) (式中、 X^6 は臭素または塩素原子である) と中間体 (XVII) (式中、Z は、ボロン酸またはボロン酸誘導体) の反応により製造され得る。反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要なとき BINAP、 $\text{P}(\text{Cy})_3$ または キサントホス のようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、P

10

20

30

40

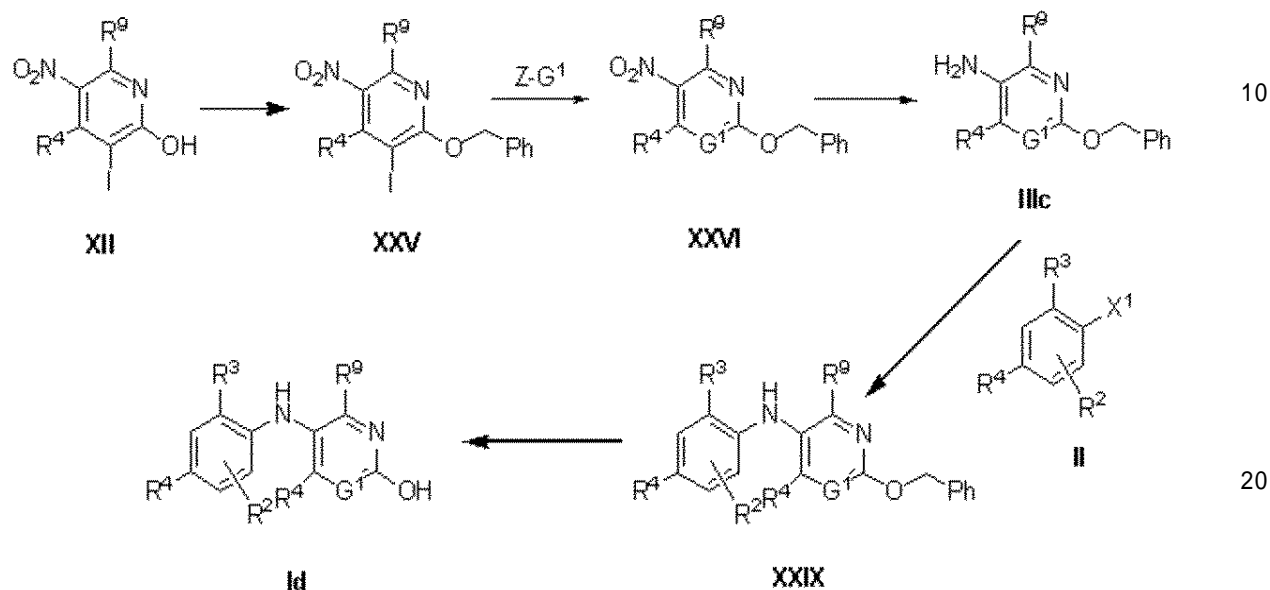
50

$d(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または $PdCl_2(dppf)DCM$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100ないし160の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

【0104】

式中、 G^2 がヒドロキシ基である特定の場合において、式(I d)の化合物は、反応式8に示す合成スキームに従って製造され得る。

【化17】



反応式 8

【0105】

一般式(I d)の化合物は、25ないし60の温度で30分間ないし24時間、トリフルオロ酢酸で処理することにより一般式(XXIX)の中間体から得られ得る。

【0106】

一般式(XXIX)の中間体は、一般式(IIId)の中間体と一般式(II)の中間体の反応から得られ得る。反応は、40ないし160の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたはTHFのような高沸点溶媒中 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要となきBINAP、トリシクロヘキシルホスフィン、 $(P(Cy)_3)$ またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)($PdCl_2(dppf)DCM$)のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100ないし160の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

【0107】

一般式(IIId)の中間体は、室温で1ないし24時間、EtOAc、MeOH、THFまたはEtOHのような溶媒中、所望により $ZnBr_2$ 、 $SnCl_2 \cdot H_2O$ または $Fe-HCl$ のような溶媒の存在下、水素およびPd/C、Pt/C、 PtO_2 、 $Pd(OH)_2$ またはNi-ラネーのような触媒を用いて一般式(XXVI)の中間体を還元することにより得られ得る。

【0108】

一般式(XXVI)の中間体は、一般式(XXV)の中間体とZ-G¹(式中、Zは、ボロン酸、ボロネート、トリアルキルスタナンまたはジンケート誘導体である)の反応から得られ得る。反応は、40ないし160の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたはTHFのような高沸点溶媒中 Cs_2C

10

20

30

40

50

O_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要とき BINAP、トリシクロヘキシルホスフィン ($P(Cy)_3$) またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ または [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ($PdCl_2(dppf)DCM$) のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オーブン中で行われ得る。Z がトリアルキルスタナン誘導体である特定の場合において、CuI は共触媒として用いられる。Z がジンケート誘導体である特定の場合において、これは、対応するアリール誘導体からインサイチュウで行われる。

10

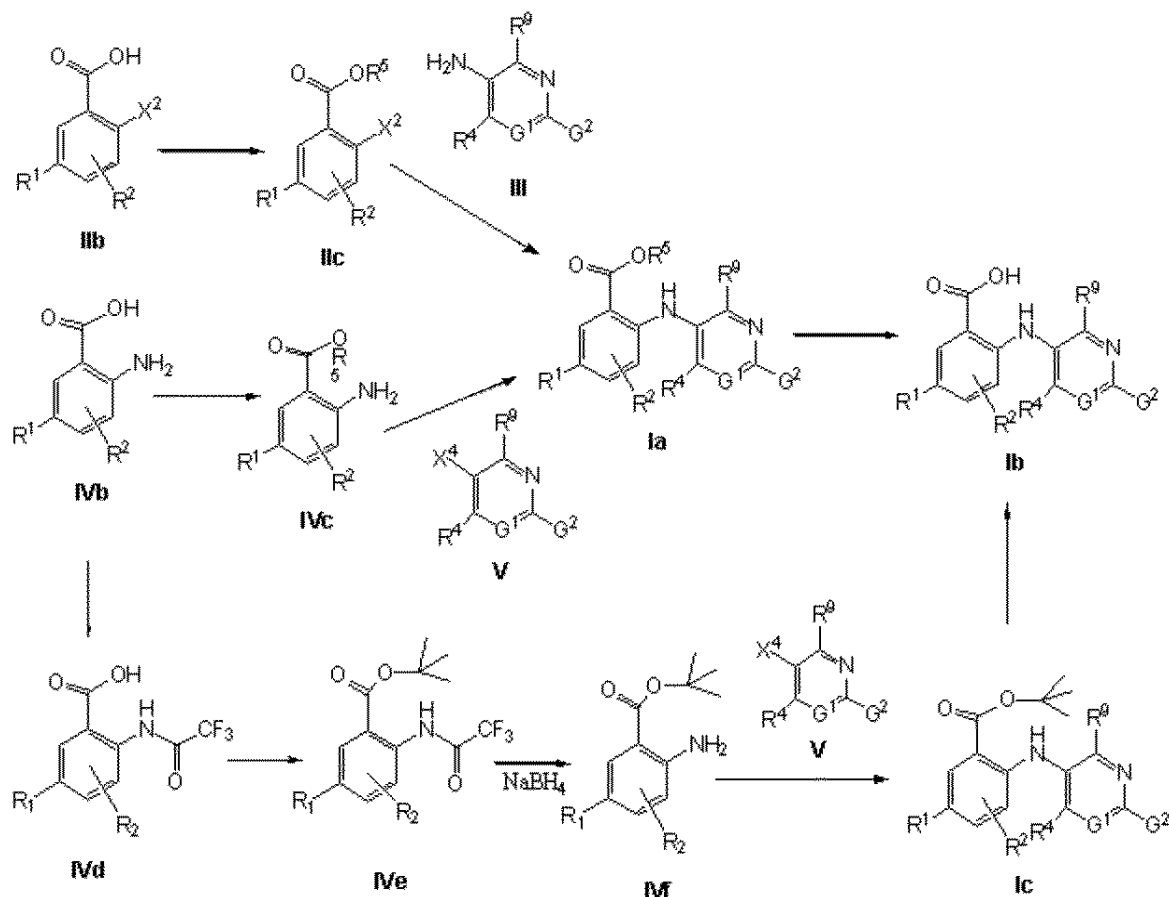
【0109】

一般式 (XXV) の中間体は、60 ないし 120 の温度範囲で 5 ないし 24 時間、トルエン、ベンゼンまたは DMF のような溶媒中、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または Ag_2CO_3 のような塩基の存在下、一般式 (XII) の中間体と臭化ベンジルの反応から得られ得る。

【0110】

別法において、式 (Ib) (式中、 R^3 はカルボン酸である) の本発明の化合物はまた、反応式 9 に示される合成スキームに従って得られ得る。

【化18】



20

30

40

反応式 9

【0111】

一般式 (Ib) の化合物は、式 (Ia) または (Ic) の化合物 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 G^1 および G^2 は上記の通りであり、 R^5 は C_{1-4} アルキル基である) の加水分解により製造され得る。 R^5 がメチル基またはエチル基であるとき、水酸化ナトリウムまたはリチウムの水溶液は、20 ないし 70 の温度範囲で 1 ないし 16 時間、エ

50

タノールまたはTHFのような溶媒中で用いられる。 R^5 がtert-ブチル基であるとき、式(Ic)の化合物の加水分解は、20ないし80の温度範囲で30分間ないし16時間、ジクロロメタン、THFまたはジオキサンのような溶媒中、トリフルオロ酢酸または塩化水素を用いる酸性条件下で行われ得る。

【0112】

一般式(Ia)の化合物は、中間体(II)および(III)から式(I)の化合物を得る反応式1に示す方法と同様の方法に従い、中間体(IIc)(式中、 X^2 は上記の通りである)と中間体(III)の反応により得られ得る。

【0113】

あるいは、一般式(Ia)の化合物はまた、中間体(IV)および(V)から式(I)の化合物を得る反応式3に示す方法と同様の方法に従い、中間体(IVc)と中間体(V)の反応により得られ得る。

10

【0114】

式(IIc)および(IVc)の中間体は、25ないし110の温度範囲で1ないし48時間、メタノール、エタノールまたはジオキサンのような溶媒中、HClまたは H_2SO_4 のような酸の存在下で、それぞれ中間体(IIb)および(IVb)から得られ得る。

【0115】

一般式(Ic)の化合物は、中間体(IV)および(V)から式(I)の化合物を得る反応式3に示す方法と同様の方法に従い、中間体(IVf)と中間体(V)の反応により得られ得る。

20

【0116】

一般式(IVf)の中間体は、0ないし室温の温度範囲で、メタノールまたはエタノールのような溶媒中、 $NaBH_4$ の存在下、中間体(IVe)から得られ得る。

【0117】

一般式(IVe)の中間体は、25ないし100の温度範囲で2ないし24時間、エタノール、トルエン、ジクロロメタンまたはDMFのような溶媒中、炭酸ジ-tert-ブチルまたは1,1-ジ-tert-ブトキシ-N,N-ジメチルメタンアミンの存在下、中間体(IVd)から得られ得る。

【0118】

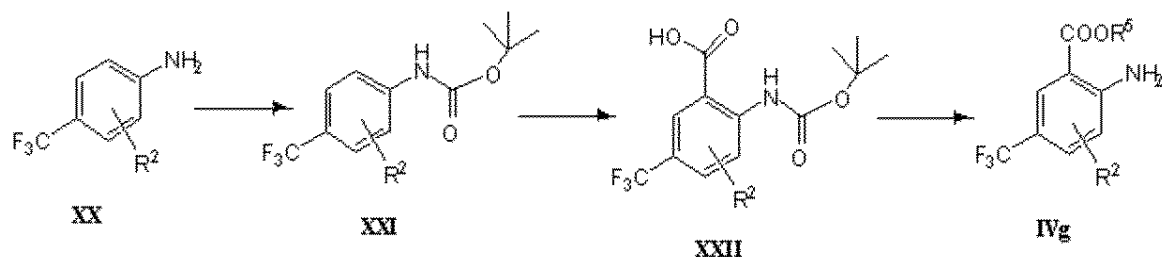
30

一般式(IVd)の中間体は、25ないし70の温度範囲で1ないし24時間、トリフルオロ酢酸またはトリフルオロ酢酸無水物の存在下、一般式(IVb)の中間体から得られ得る。

【0119】

R^1 が $-CF_3$ である特定の場合において、一般式(IVc)の中間体は、反応式10に示す合成スキームに従って得られ得る。

【化19】



40

反応式10

【0120】

一般式(IVg)の中間体は、70ないし120の温度範囲で8ないし24時間、エタノールまたはメタノールのようなアルコール溶媒中、HClまたは H_2SO_4 のよう

50

な無機酸の存在下、式 (X X I I) の中間体から得られ得る。

【 0 1 2 1 】

一般式 (X X I I) の中間体は、一般式 (X X I) の中間体から得られ得る。反応は、
- 7 8 ないし - 4 0 の温度範囲で 0 . 5 ないし 3 時間、エチルエーテルまたは T H F
のような溶媒中、*n* - ブチルリチウムおよびトリメチルエチレンジアミンの存在下、C O
₂ をバブリングしながら行われ得る。

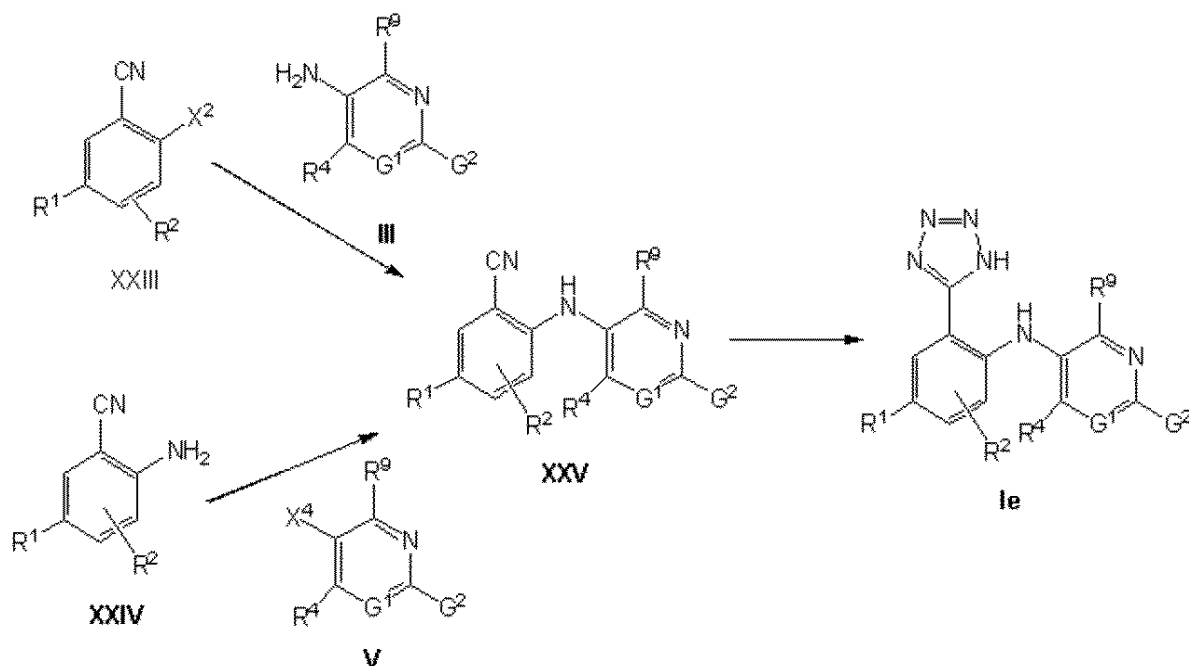
【 0 1 2 2 】

一般式 (X X I) の中間体は、一般式 (X X) の中間体から得られ得る。反応は、室温
で 6 ないし 4 8 時間、炭酸ジ - t e r t - ブチルおよび N a O H 水溶液の存在下で行われ
得る。

【 0 1 2 3 】

R ³ がテトラゾリル基である特定の場合において、式 (I e) の化合物は、反応式 1 1
に示す合成スキームに従って得られ得る。

【 化 2 0 】



反応式 11

【 0 1 2 4 】

一般式 (I e) の化合物は、一般式 (X X V) の中間体から得られ得る。反応は、1 0
0 ないし 1 5 0 の温度範囲で 2 0 ないし 1 2 0 時間、D M F またはキシレンのような
高沸点溶媒中、N H ₄ C l または B u ₃ S n C l と共に N ₃ S n M e ₃ またはアジ化ナト
リウムの存在下で行われ得る。

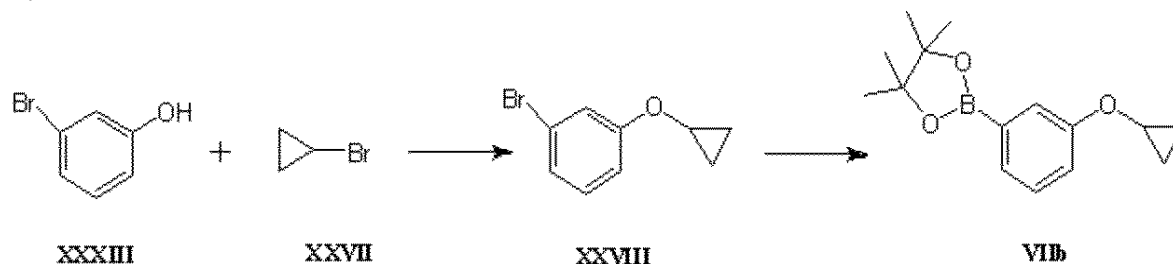
【 0 1 2 5 】

一般式 (X X X V) の中間体は、中間体 (I I) および (I I I) から一般式 (I) の
化合物を得るための反応式 1 に示す方法に従い、一般式 (X X I I I) (式中、R ¹、R
² および X ² は上記の通りである) と中間体 (I I I) の反応から得られ得る。あるいは
、一般式 (X X X V) の中間体は、中間体 (V) および (I V) から、一般式 (I) の化
合物を得るための反応式 3 に示す方法に従い、一般式 (X X I V) の中間体 (式中、R ¹
および R ² は上記の通りである) と中間体 (V) の反応から得られ得る。

【 0 1 2 6 】

一般式 (V I I) の中間体 (式中、Z および G ² は上記の通りである) は、市販されて
いる。しかしながら、G ² がシクロプロポキシフェニル基である特定の場合において、該
中間体は、反応式 1 2 に示す合成スキームに従って得られ得る。

【化 2 1】



10

反応式12

【0127】

中間体 (VIb) は、130 ないし 180 の温度範囲で 45 分ないし 24 時間、DMF または DMSO のような高沸点溶媒中、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)、PdCl₂dppf・DCM、ならびに KAcO のような塩基の存在下、1-ブロモ-3-シクロプロポキシベンゼン (XXVII) から得られ得る。あるいは、反応は、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

20

【0128】

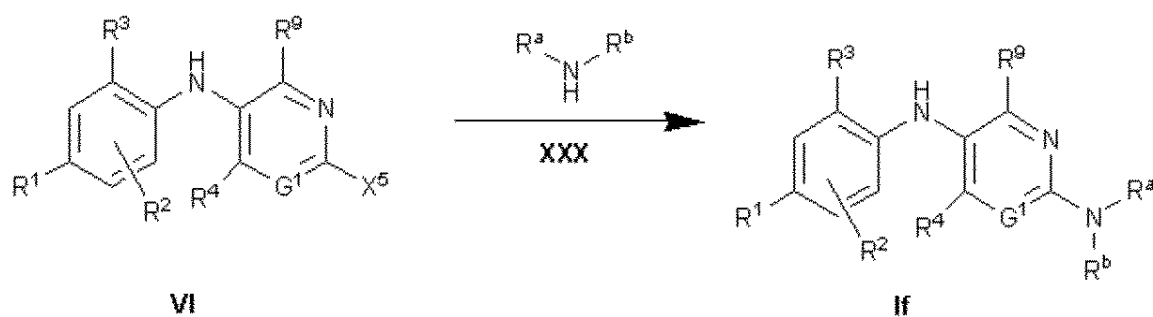
1-ブロモ-3-シクロプロポキシベンゼン (XXVII) は、130 ないし 180 の温度範囲で 6 ないし 24 時間、DMF または DMSO のような高沸点溶媒中、Cs₂CO₃ または K₂CO₃ のような塩基の存在下、3-ブロモフェノール (XXXI) および ブロモシクロプロパン (XXV) から得られ得る。あるいは、反応は、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

【0129】

G² が -NR^aR^b 基である特定の場合において、式 (If) の化合物は、一般式 (VI) の中間体 (式中、X⁵ は、臭素原子である) および一般式 (XXX) の中間体の反応から、反応式 13 に示す合成スキームに従って得られ得る。

30

【化 2 2】



40

反応式13

【0130】

反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中 Cs₂CO₃、K₂CO₃ または NaO^tBu のような塩基の存在下、1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリウムクロリドを用いて、不活性雰囲気下で Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂ または [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (PdCl₂(d

50

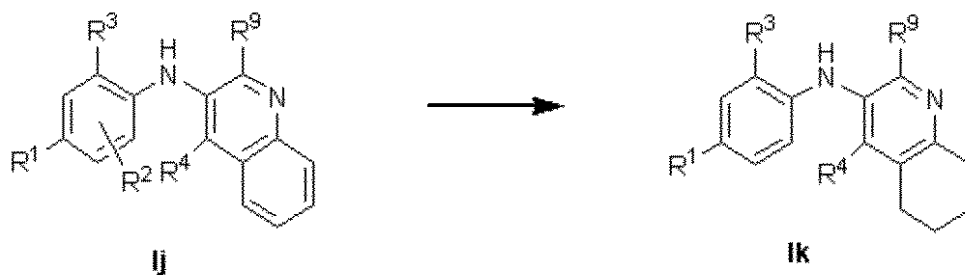
p p f) D C M) のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。

【0131】

G¹ - G² がテトラヒドロキノリニルアミノ基である特定の場合において、式 (I k) の化合物は、反応式 14 に示す通り、室温で 1 ないし 24 時間、トリフルオロ酢酸、酢酸、EtOAc、MeOH、THF または EtOH のような溶媒中、所望により ZnBr₂、SnCl₂ · H₂O または Fe - HCl の存在下、水素および Pd/C、Pt/C、PtO₂、Pd(OH)₂ または Ni - ラネーのような触媒を用いて、一般式 (I) の化合物 (式中、G¹ - G² は、キノリニルアミノ基 (I j) である) を還元することにより製造され得る。

10

【化23】



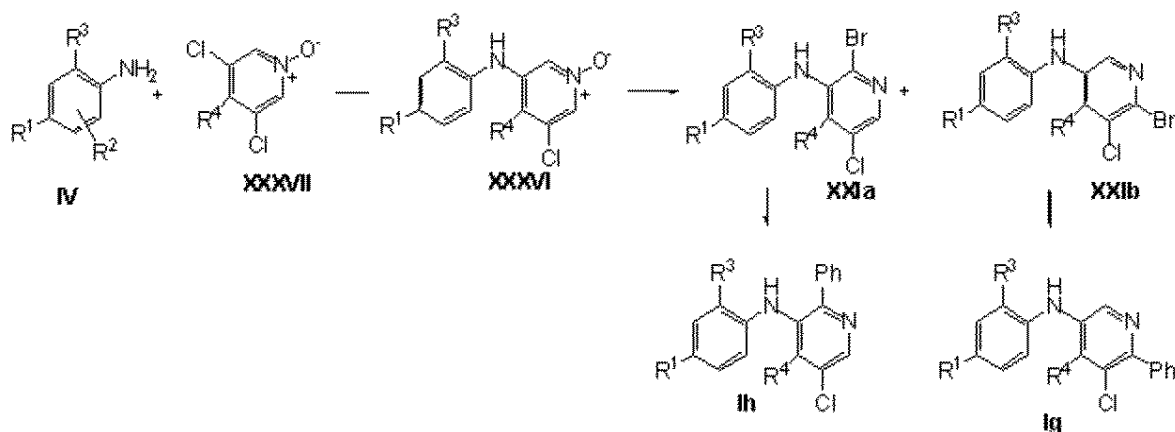
反応式 14

20

【0132】

一般式 (I h) および (I g) の化合物の特定の場合、それらは、反応式 15 に示す通り、それぞれ一般式 (XXI a) および (XXI b) の中間体から得られ得る。

【化24】



30

反応式 15

【0133】

式 (I h) および (I g) の化合物の反応は、40 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 24 時間、トルエン、キシレン、DMF、水、ジオキサンまたは THF のような高沸点溶媒中、Cs₂CO₃、K₂CO₃ または NaO^tBu のような塩基の存在下、必要とき BINAP、トリシクロヘキシルホスフィン (P(Cy)₃) またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、不活性雰囲気下で Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂ または [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジシクロパラジウム (II) (PdCl₂(dp p f) D C M) のようなパラジウム触媒によるフェニルボロン酸の反応により行われ得る。反応はまた、100 ないし 160 の温度範囲で 0.5 ないし 15 時間、マイクロ波オープン中で行われ得る。

40

50

【0134】

一般式 (X X I a) および (X X I b) の中間体は、還流温度で2ないし3時間、ジクロロメタン中 POBr_3 で処理して一般式 (X X X V I) の中間体から得られ得る。一般式 (X X I V) の中間体は、一般式 (I V) の中間体および一般式 (X X X V I I) の中間体の反応から得られ得る。反応は、80 ないし160 の温度範囲で0.5ないし24時間、トルエン、キシレン、DMF、水またはジオキサンのような高沸点溶媒中、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または NaO^tBu のような塩基の存在下、BINAP またはキサントホスのようなホスフィンリガンドを用いて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のようなパラジウム触媒により仲介され得る。反応はまた、100 ないし160 の温度範囲で0.5ないし15時間、マイクロ波オーブン中で行われ得る。

10

【0135】

一般式 (I I)、(I V)、(V I I)、(V I I a)、(V I I I)、(X I I)、(I X b)、(X I V)、(X V)、(X V I)、(X V I I)、(X V I I I)、(X I X)、(X X)、(I I b)、(I V b)、(X X I I I)、(X X I V)、(X X V)、(X X V I)、(X X V I I)、(X X X I I I) および (X X X V I I) の化合物は、市販されているか、または当業者に既に公知の常套の合成方法に従って得られ得る。

【0136】

本発明の化合物の合成およびそれに用いるための中間体の合成は、いかなる場合にも本発明の範囲を限定することのない、製造例 (中間体1ないし74) を含む以下の実施例 (1ないし118) により説明される。

20

【0137】

^1H 核磁気共鳴スペクトルは、Varian Mercury 200 分光計で記録された。低共鳴マススペクトル (m/z) は、ESI イオン化を用いるMicromass ZMD質量分光計で記録された。クロマトグラフ分離は、Symmetry C18 (2.1 × 10mm、3.5mM) カラムを備えるWaters 2690システムを用いて得られた。移動相は、ギ酸 (0.4mL)、アンモニア (0.1mL)、メタノール (500mL) およびアセトニトリル (500mL) (B)、ならびにギ酸 (0.46mL)、アンモニア (0.115mL) および水 (1000mL) (A) であった：最初の0.5分は、0%のB、次いで0%ないし95%のBを6.5分、そしてその後1分、95%のB。2注入の間の再平衡時間は、1分であった。流速は、0.4mL/分であった。注入量は、5 μl であった。ダイオードアレイクロマトグラムは、210

30

【実施例】

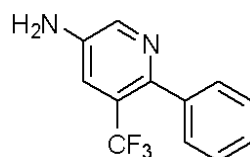
【0138】

製造例

中間体の合成

中間体1

【化25】



40

6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン

A. 2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン

3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (37.60mmol、10g)、 POCl_3 (86.47mmol、7.94mL) および PCl_5 (48.87mmol、10.2g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、140 で45分間、加熱した、該混合物を室温に冷却し、氷冷水にゆっくり注ぎ、ジクロロメタンで抽出した、有機層を水、 NaHCO_3 水溶液および塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーにより

50

ヘキサン / D C M 混合物で溶出して精製し、7.32 g (収率 69%) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

【0139】

B. 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン

シュレンク管中、DMF (30 mL) 中、2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン (17.58 mmol, 5.00 g)、2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (8.79 mmol, 1.12 mL) および CuI (2.64 mmol, 0.5 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、70 で 3 時間加熱した。2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (4.40 mmol, 0.6 mL) を添加し、混合物を 70 で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を酢酸エチルと水の間に抽出した。粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / D C M 混合物で溶出して精製し、1.19 g (収率 30%) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

【0140】

C. 6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン

酢酸エチル (50 mL) 中、2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン (5.25 mmol, 1.19 g)、 ZnBr_2 (1.05 mmol, 0.200 g) および 5% Pt (C) (1.58 mmol, 0.31 g) の混合物を、水素雰囲気下で 20 時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温エタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させて、予期生成物を得た (0.95 g, 収率 92%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

【0141】

D. N - (5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

密閉管中、酢酸 (6 mL) 中、6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン (2.95 mmol, 0.58 g) および 30% HBr の混合物を、100 で一晩加熱した。粗混合物を氷水に注ぎ、2 N NaOH 水溶液で pH を 10 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。溶媒を減圧下で除去し、0.680 g (収率 82%) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e, %): 281.96 (100.0%), 283.96 (97.3%).

【0142】

E. N - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアミド

シュレンク管中、ジオキサン / 水 3 : 1 (20 mL) 中、N - (5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (2.40 mmol, 0.680 g)、フェニルボロン酸 (3.22 mmol, 0.392 g)、炭酸セシウム (6.87 mmol, 2.238 g) および $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.24 mmol, 0.196 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、110 で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーで CH_2Cl_2 / MeOH 混合物を用いて溶出して精製し、0.478 g (収率 71%) の予期化合物を得た。

ESI / MS (m/e, %): 280 (100.0%).

【0143】

F. 6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン

エタノール (6 mL) 中、N - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアミド (1.68 mmol, 0.280 g) の溶液に、2 N NaOH 水溶液 (5 mL) を添加した。混合物を 110 で 3 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、pH を 8 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。溶媒を除去し、0.394 g (収率 98%) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e, %): 238 (100.0%).

【0144】

10

20

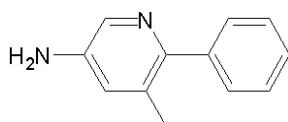
30

40

50

中間体 2

【化 2 6】



A . 3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェニルピリジン

シュレンク管中、ジオキサン / 水 4 : 1 混合物 (1 8 mL) 中、2 - ブロモ - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン (4 . 6 mmol、1 . 0 g)、フェニルボロン酸 (4 . 6 mmol、0 . 5 6 0 g)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0 . 4 7 mmol、0 . 4 g)、 Cs_2CO_3 (1 3 . 8 mmol、4 . 5 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1 0 0 ° で 1 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェニルピリジン (0 . 9 5 g、収率 9 7 %) を主生成物として得た。

ESI / MS (m / e , %) : 215 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 1 4 5 】

B . 5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - アミン

エタノール (4 0 mL) 中、3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェニルピリジン (4 . 4 3 mmol、0 . 9 5 g) および 1 0 % Pd / C (0 . 1 g) の混合物を、水素雰囲気下で 1 6 時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温エタノールで慎重に洗浄した。濾液を蒸発させ、粗物質を SiO_2 のクロマトグラフィーにより DCM / メタノール混合物で溶出して精製し、0 . 6 5 g (収率 8 0 %) の予期生成物を得た。

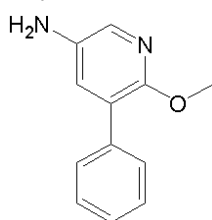
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 2.29 (s, 3H), 6.90 (m, 1H), 7.30 - 7.50 (m, 5H), 8.04 (m, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 185 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 1 4 6 】

中間体 3

【化 2 7】



6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

A . 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン - 2 - オール

シュレンク管中、ジオキサン / 水 4 : 1 混合物 (2 6 mL) 中、3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (7 . 5 2 mmol、2 g)、フェニルボロン酸 (8 . 2 8 mmol、1 . 0 1 g)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0 . 7 5 mmol、0 . 6 g)、 Cs_2CO_3 (2 2 . 5 6 mmol、7 . 4 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1 0 0 ° で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗物質をメタノール中に懸濁して、固体を得て、それを濾取し、真空下で一晩乾燥させて、1 . 2 g (収率 7 4 %) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7.31 - 7.54 (m, 3H), 7.61 - 7.76 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 215 [(M - 1) ⁻ , 100] .

【 0 1 4 7 】

B . 2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン - 2 - オール (4 . 6 3 mmol、1 g)、 POBr_3 (4 . 7 4 mmol、0 . 4 5 mL) および PBr_3 (4 . 7 1 mmol、1 . 4 g) の混合物を、120 で 3 . 5 時間加熱した。粗混合物を氷水混合物中に注ぎ、DCMで抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させて、0 . 8 g (収率 6 2 %) の予期生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7.38 - 7.61 (m, 5H), 8.39 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 9.19 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H).

【 0 1 4 8 】

C . 2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

トルエン/メタノール 4 : 1 混合物 (1 0 mL) 中、2 - ブロモ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 7 2 mmol、0 . 2 g)、2 - シクロプロピル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 8 6 mmol、0 . 1 6 mL)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0 . 0 4 mmol、0 . 0 5 g)、 K_2CO_3 (2 mmol、0 . 2 8 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、100 で 30 分間、マイクロ波オープン中で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/酢酸エチル混合物で溶出して精製し、予期しない生成物である2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 1 g、収率 5 5 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 4.11 (s, 3H) 7.41 - 7.54 (m, 3H) 7.54 - 7.64 (m, 2H) 8.41 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 9.07 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H).

【 0 1 4 9 】

D . 6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

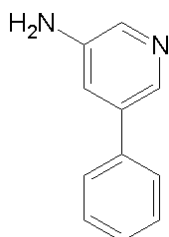
エタノール (2 mL) 中、2 - メトキシ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 4 3 mmol、0 . 1 g) および 10 % Pd/C (0 . 1 4 mmol、0 . 0 1 5 g) の混合物を、水素雰囲気下で 1 6 時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温エタノールで慎重に洗浄した。濾液を蒸発させて、0 . 0 8 5 g (収率 9 8 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e , %): 201 [($M+1$)⁺, 100].

【 0 1 5 0 】

中間体 4

【 化 2 8 】



A . 2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン

3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (3 7 . 6 mmol、1 0 g)、 POCl_3 (8 6 . 4 7 mmol、7 . 9 4 mL) および PCl_5 (4 8 . 8 7 mmol、1 0 . 2 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、140 で 1 時間加熱した。粗混合物を、氷水混合物中に注ぎ、DCMで抽出した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/ジクロロメタン混合物で溶出して精製し、予期生成物である2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジンを得た (7 . 3 2 g、収率 6 9 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm: 8.91 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H) 9.19 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H).

【 0 1 5 1 】

B . 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

シュレンク管中、ジオキサン/水 4 : 1 混合物 (6 . 5 mL) 中、2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン (1 . 7 6 mmol、0 . 5 g)、フェニルボロン酸 (1 . 9 4 mmol、0 . 2 4 g)、 PdCl_2dppf . DCM (0 . 1 8 mmol、0 . 1 g)、 Cs_2CO_3

3 (5 . 2 8 mmol、 1 . 7 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、 1 2 0 で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / ジクロロメタン混合物で溶出して精製し、予期生成物の 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジンを得た (0 . 2 3 g、収率 5 5 %)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7.36 - 7.67 (m, 5H) 8.47 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) 9.23 (d, $J = 2.75$ Hz, 1H) .

【 0 1 5 2 】

C . 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

エタノール (4 mL) 中、 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 4 3 mmol、 0 . 1 g)、 KOAc (0 . 4 3 mmol、 0 . 0 4 2 g) および 1 0 % Pd/C (0 . 0 3 g) の混合物を、水素雰囲気下で 2 4 時間撹拌した。触媒を濾過により取り除き、固体を温エタノールで慎重に洗浄した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール混合物で溶出して精製し、予期生成物である 5 - フェニルピリジン - 3 - アミンを得た (0 . 0 5 g、収率 6 9 %)。

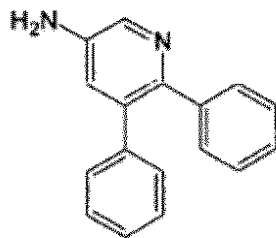
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 3H), 7.52 - 7.63 (m, 2 H), 8.09 (d, 1H), 8.27 (d, 1H) .

ESI / MS (m/e , %): 171 [($M + 1$) $^+$, 100] .

【 0 1 5 3 】

中間体 5

【 化 2 9 】



5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - アミン

A . 3 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール

水 4 0 0 mL 中、 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (0 . 0 6 mol、 8 . 6 g) の溶液に、 4 0 にて、 3 . 7 mL の Br_2 を添加した。混合物を 4 0 で 2 . 5 時間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌した。形成した固体を濾取し、水で洗浄し、真空下で一晩乾燥させて、 1 2 . 5 g (収率 9 3 %) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 8.57 (d, 1H) 8.74 (s, 2H) .

【 0 1 5 4 】

B . 2 , 3 - ジブロモ - 5 - ニトロピリジン

3 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (9 . 1 3 mmol、 2 g) から出発して、中間体 2 (工程 B) に記載の方法に従って得た (2 . 2 3 g、収率 8 7 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 8.48 - 8.84 (m, 1 H) 8.94 - 9.31 (m, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 267 [($M - 1$) $^+$, 100] .

【 0 1 5 5 】

C . 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジフェニルピリジン

2 , 3 - ジブロモ - 5 - ニトロピリジン (3 . 5 5 mmol、 1 g) から出発して、中間体 2 (工程 A) に記載の方法に従って副生成物として得た (0 . 2 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 7.03 - 7.65 (m, 10H), 8.52 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H), 9 . 49 (d, $J = 2.47$ Hz, 1H) .

ESI / MS (m/e , %): 277 [($M + 1$) $^+$, 100] .

【 0 1 5 6 】

D . 5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - アミン

メタノール (5 mL) 中、 5 - ニトロ - 2 , 3 - ジフェニルピリジン (0 . 7 4 mmol、 0 . 2 1 g) および 1 0 % P d / C (0 . 0 2 g) の混合物を、水素雰囲気下で 1 6 時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温メタノールで慎重に洗浄した。固体残渣を S i O ₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、 0 . 1 4 g (収率 7 4 %) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 3.79 (s, 2H), 7.04 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.11 - 7.36 (m, 10H), 8.20 (d, J = 2.75 Hz, 1H).

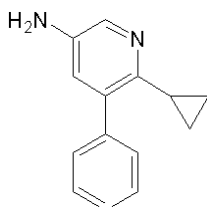
ESI / MS (m / e , %) : 247 [(M + 1) ⁺ , 100].

10

【 0 1 5 7 】

中間体 6

【 化 3 0 】



20

6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

A . 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

シュレンク管中、ジオキサン / 水 4 : 1 混合物 (6 . 5 mL) 中、 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (中間体 3 (工程 B) に記載) (1 . 4 3 mmol、 0 . 4 g)、 2 - シクロプロピル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (1 . 5 9 mmol、 0 . 2 9 mL)、 P d C l ₂ d p p f . D C M (0 . 1 4 mmol、 0 . 1 2 g)、 C s ₂ C O ₃ (4 . 3 mmol、 1 . 4 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、 1 0 0 ° で 1 6 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣を S i O ₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、予期生成物の 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジンを得た (0 . 0 6 g、収率 1 7 %)。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.45 - 0.55 (m, 2H), 0.56 - 0.70 (m, 2H), 2.10 - 2.30 (m, 1H), 7.42 - 7.57 (m, 5H), 8.23 - 8.30 (m, 1H), 9.21 - 9.29 (m, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 241 [(M + 1) ⁺ , 100].

【 0 1 5 8 】

B . 6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

エタノール (2 mL) 中、 2 - シクロプロピル - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 2 5 mmol、 0 . 0 6 g) および S n C l ₂ . H ₂ O (0 . 8 9 mmol、 0 . 2 g) の混合物を、 8 0 ° で 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を水に溶解した。溶液を 6 N N a O H 水溶液中で中和し、ジクロロメタンで抽出した。固体残渣を S i O ₂ のクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール混合物で溶出して精製し、予期生成物の 6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミンを得た (0 . 0 3 g、収率 5 7 %)。

40

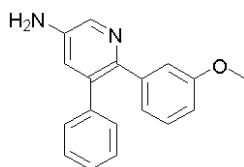
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.61 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 1.10 (m, 2H), 1.78 - 2.12 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 6.87 (d, J = 2.75 Hz, 1H), 7.31 - 7.57 (m, 5H), 7.78 - 8.15 (m, J = 2.75 Hz, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 211 [(M + 1) ⁺ , 100].

【 0 1 5 9 】

中間体 7 (方法 1)

【化 3 1】



6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

A . 3 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジン

2 , 3 - ジブロモ - 5 - ニトロピリジン (中間体 5 (工程 B) に記載 (9 . 3 3 mmol、
2 . 6 3 0 g) および 3 - メトキシフェニルボロン酸 (9 . 3 3 mmol、1 . 4 2 g) から出
発して、中間体 2 (工程 A) に記載の方法に従って得た (1 . 1 5 g、収率 3 9 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 309 [(M + 1) ⁺ , 100] , 311 [(M + 1) ⁺ , 80]

【 0 1 6 0 】

B . 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

3 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジン (0 . 9 7 mmol、0
. 3 0 0 g) およびフェニルボロン酸 (1 . 0 7 mmol、0 . 1 3 0 g) から出発して、中間
体 2 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 5 7 g、収率 8 7 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 307 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 1 6 1 】

C . 6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0 . 8 4 mmol、
0 . 2 5 7 g) から出発して、中間体 5 (工程 D) に記載の方法に従って得た (0 . 1 6
0 g、収率 6 9 %) 。

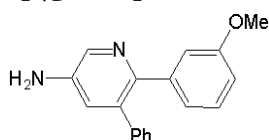
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm: 3.60 (s, 3H), 6.73 - 6.76 (m, 1H), 6.80 - 6.83
(m, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 7.07 - 7.16 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 7.25 - 7.29
(m, 3H), 8.18 - 8.20 (m, 1H) .

ESI / MS (m / e , %) : 277 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 1 6 2 】

中間体 7 (方法 2)

【化 3 2】



6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

A . 2 , 3 - ジブロモ - 5 - ニトロピリジン

3 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール、P O B r₃ および P B r₃ の混合物を
、1 2 0 で 3 . 5 時間加熱した。粗混合物を氷水混合物中に注ぎ、D C M で抽出した。
粗混合物を S i O₂ のフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物
で溶出して精製し、2 . 6 3 g (収率 7 3 %) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

【 0 1 6 3 】

B . 3 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジン

2 , 3 - ジブロモ - 5 - ニトロピリジン (9 . 3 3 mmol、2 . 6 3 g)、3 - メトキシ
フェニルボロン酸 (9 . 3 3 mmol、1 . 4 2 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法
に従って得た (1 . 1 5 g、収率 4 0 %) 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 3.80 (s, 3H), 7.09 - 7.12 (d, 1H), 7.21 - 7.26 (m,
2H), 7.42 - 7.47 (t, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.40 (s, 1H) .

ESI / MS (m/e , %): 309 [($M+1$)⁺, 100], 311[($M+1$)⁺, 98].

【0164】

C. 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

3 - プロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロピリジン (0.97 mmol、0.300 g)、フェニルボロン酸 (1.07 mmol、0.130 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (0.258 g、収率 87%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.64 (s, 3H), 6.89 - 6.99 (m, 3H), 7.21 - 7.24 (m, 3H), 7.32 - 7.37 (m, 4H), 8.50 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 307 [($M+1$)⁺, 100].

【0165】

D. 6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

エタノール (5 mL) 中、2 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0.84 mmol、0.257 g) および 10% Pd / C (0.08 mmol、0.009 g) の混合物を、水素雰囲気下で 16 時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温エタノールで慎重に洗浄した。濾液を蒸発させ、粗物質を SiO₂ のクロマトグラフィーにより DCM / メタノール混合物で溶出して精製し、0.160 g (収率 69%) の予期生成物を得た。

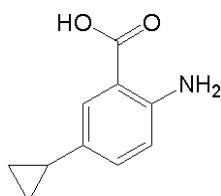
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.60 (s, 3H), 3.91 (bs, 2H), 6.73 - 6.80 (m, 1H), 6.81 - 6.83 (t, 1H), 6.85 - 6.88 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.07 - 7.12 (t, 1H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 4H), 8.18 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 277 [($M+1$)⁺, 100].

【0166】

中間体 8

【化33】



2 - アミノ - 5 - シクロプロピル安息香酸

A. 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル安息香酸メチル

シュレンク管中、トルエン (170 mL) および水 (10 mL) 中、2 - アミノ - 5 - プロモ安息香酸メチル (43.47 mmol、10 g)、シクロプロピルボロン酸 (112.92 mmol、9.700 g)、K₃PO₄ (144.16 mmol、30.6 g)、Pd (AcO)₂ (3.47 mmol、0.780 g)、P(Cy)₃ (7.85 mmol、2.2 g) の混合物を、窒素雰囲気下、100 °C で 2 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、有機層を分離させ、蒸発させて、7.34 g (収率 77%) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.48 - 0.66 (m, 2H), 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.50 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.50, 2.15 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 192 [($M+1$)⁺, 87].

【0167】

B. 2 - アミノ - 5 - シクロプロピル安息香酸

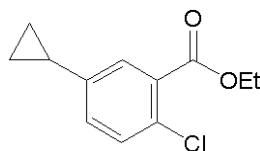
中間体 36 (24.58 mmol、4.70 g) の MeOH / THF 8 : 1 混合物 (225 mL) 溶液に、2 N NaOH 水溶液 (150 mmol、75 mL) を加え、混合物を 60 °C で 15 時間加熱した。有機溶媒を蒸発させ、水層を pH 5 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を蒸発させて、3.93 g (収率 83%) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e , %): 178 [($M+1$)⁺, 100].

【 0 1 6 8 】

中間体 9

【 化 3 4 】



エチル 2 - クロロ - 5 - シクロプロピルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (7 0 mL) および水 (1 5 mL) 中、エチル 5 - ブロモ - 2 - クロロベンゾエート (7 . 6 0 mmol、2 g)、2 - シクロプロピル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (7 . 5 9 mmol、1 . 3 g)、 Cs_2CO_3 (1 8 . 9 7 mmol、6 . 1 8 g)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 . 7 6 mmol、0 . 6 2 0 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1 1 0 ° で 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させて、混合物を酢酸エチルと水の間に抽出させた。粗混合物を、 SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、1 . 5 g (収率 9 2 %) の予期生成物を得た。

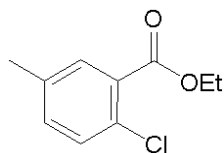
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 0.67 - 0.71 (t, 3H), 0.97 - 1.01 (m, 2H), 1.38 - 1.43 (t, 3H), 1.85 - 1.91 (m, 1H), 4.36 - 4.43 (q, 2H), 7.07 - 7.10 (d, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 7.49 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 225 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 1 6 9 】

中間体 1 0

【 化 3 5 】



エチル 2 - クロロ - 5 - メチルベンゾエート

2 - クロロ - 5 - メチル安息香酸 (7 . 6 2 mmol、1 . 3 0 g) のエタノール (1 6 mL) 溶液に、 H_2SO_4 (3 5 mmol、1 . 8 2 mL) を添加し、混合物を 2 0 時間還流した。溶媒を蒸発させて、粗残渣を水に溶解した。溶液を 6 N NaOH 水溶液で中和し、 CHCl_3 で抽出した。有機層を蒸発させて、1 . 4 6 g (収率 9 6 %) の予期生成物を得た。

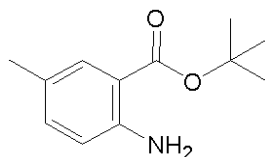
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 1.41 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.61 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 199 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 1 7 0 】

中間体 1 1

【 化 3 6 】



tert - ブチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート

A . 5 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) 安息香酸

三つ口丸底フラスコ中、トリフルオロ酢酸無水物 (2 8 3 . 0 mmol、4 0 mL) に、2 -

アミノ - 5 - メチル安息香酸 (39 . 69 mmol、6 g) を、20 ないし 30 の温度で少しずつ添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、水を、フラスコを外側から氷で冷却しながら 30 以下の温度でゆっくり添加した。形成した固体を濾取し、真空下で一晩乾燥させて、9 . 51 g (収率 91 %) 得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 2.41 (s, 2H), 7.50 - 7.53 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.57 - 8.60 (d, 1H), 11.89 (bs, 1H).

【 0 1 7 1 】

B . t e r t - ブチル 5 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゾエート

5 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) 安息香酸 (20 . 23 mmol、5 . 0 g) のトルエン (40 mL) 溶液に、1 , 1 - d i - t e r t - ブトキシ - N , N - ジメチルメタンアミン (80 . 92 mmol、19 . 40 mL) を滴下した。混合物を 80 で 6 時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。粗混合物を、 SiO_2 のクロマトグラフィーにより D C M / M e O H 混合物で溶出して精製し、6 . 01 g (収率 98 %) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 1.63 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 7.38 - 7.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.51 - 8.54 (d, 1H), 12.36 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 304 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 1 7 2 】

C . t e r t - ブチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート

エタノール (19 mL) 中、t e r t - ブチル 5 - メチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゾエート (19 . 78 mmol、6 . 0 g) の懸濁液を、氷水浴で冷却した。NaBH₄ (39 . 57 mmol、1 . 50 g) を少しずつ添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (40 mL) をゆっくり添加し、蒸発させた。固体を CHCl_3 で溶解し、水および塩水で洗浄した。有機層を蒸発させて、3 . 73 g (収率 91 %) の予期生成物を得た。

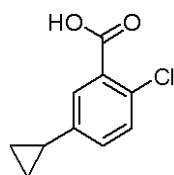
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 1.59 (s, 9H), 2.23 (s, 3H), 5.52 (bs, 2H), 6.56 - 6.59 (d, 1H), 7.05 - 7.08 (d, 1H), 7.60 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 208 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 1 7 3 】

中間体 12

【 化 3 7 】



2 - クロロ - 5 - シクロプロピル安息香酸

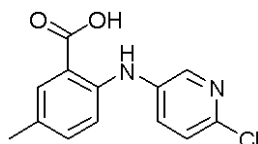
中間体 9 (50 mmol、16 . 4 g) から出発して、中間体 8 (工程 B) に記載の方法に従って得た (9 . 6 g、収率 91 %)。

ESI / MS (m / e, %): 197 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 1 7 4 】

中間体 13

【 化 3 8 】



2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

1, 2 - ジメトキシエタン (15 mL) 中、6 - クロロピリジン - 3 - アミン (11.6 mmol、1.5 g) および 2 - ブロモ - 5 - メチル安息香酸 (23.34 mmol、5.02 g)、Cu (1.17 mmol、0.1 g)、Cu₂O (0.58 mmol、0.1 g) および K₂CO₃ (23.34 mmol、3.2 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、130 で16時間加熱した。水を添加し、混合物をセライトを通して濾過した。2N HCl 水溶液を pH 6 まで添加し、形成した固体を濾取した。粗物質をクロマトグラフィーにより DCM / MeOH 混合物で溶出して精製し、1.40 g (収率 46%) 得た。

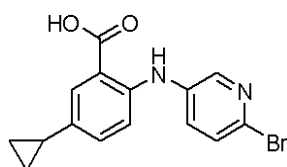
¹H NMR (DMSO - d₆) ppm: 2.24 (s, 3H), 7.16 - 7.19 (d, 1H), 7.25 - 7.27 (d, 1H), 7.38 - 7.41 (d, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 263 [(M + 1)⁺, 100].

【0175】

中間体 14

【化39】



10

20

2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

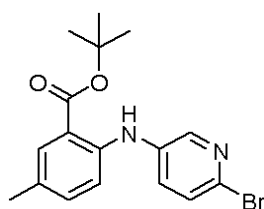
6 - ブロモピリジン - 3 - アミン (28.90 mmol、5 g) および中間体 12 (34.68 mmol、6.82 g) から出発して、中間体 13 に記載の方法に従って得た (0.680 g、収率 6%)。

ESI / MS (m / e, %): 333 [(M + 1)⁺, 100], 335[(M + 1)⁺, 97].

【0176】

中間体 15

【化40】



30

tert - ブチル 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

シュレンク管中、トルエン (15 mL) 中、tert - ブチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート (2.89 mmol、0.600 g)、2 - ブロモ - 5 - ヨードピリジン (2.89 mmol、0.822 g)、BINAP (0.29 mmol、0.096 g)、Pd₂(dba)₃ (0.14 mmol、0.132 g) および NaO^tBu (5.79 mmol、0.556 g) の混合物を、120 で3時間加熱した。水および酢酸エチルを粗反応物に添加した。水層をさらなる酢酸エチルで再び抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗混合物を、クロマトグラフィー (Biotage 40S、SiO₂、ヘキサン: 酢酸エチル 0% ないし 10%) により精製して、0.422 g (収率 40%) の予期生成物を得た。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.61 (s, 9H), 2.29 (s, 3H), 7.11 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 363 [(M + 1)⁺, 100].

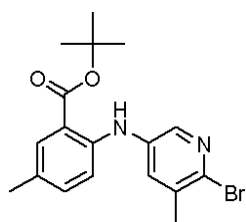
【0177】

40

50

中間体 16

【化 4 1】



tert - ブチル 2 - (6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

10

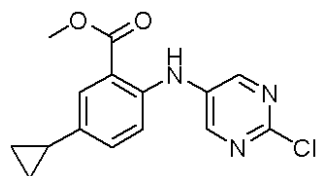
中間体 11 (3 . 3 0 mmol、0 . 6 8 3 g) および 2 - ブロモ - 5 - ヨード - 3 - メチルピリジン (3 . 3 0 mmol、0 . 9 8 2 g) から出発して、中間体 15 に記載の方法に従って得た。精製後、0 . 5 5 2 g (収率 4 4 %) の予期生成物を得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.73$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).
ESI / MS (m / e, %): 377, 379 [(M + 1) $^+$, 90].

【 0 1 7 8 】

中間体 17

【化 4 2】



20

メチル 2 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (2 1 0 mL) 中、メチル 2 - アミノ - 5 - シクロプロピルベンゾエート (中間体 8 (工程 A) に記載 (2 6 . 1 5 mmol、5 g))、5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン (2 6 . 9 3 mmol、5 . 2 1 g)、キサントホス (1 . 0 7 mmol、0 . 6 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 . 0 7 mmol、0 . 6 g) および Cs_2CO_3 (3 6 . 6 5 mmol、1 1 . 9 g) の混合物を、1 0 0 で一晩加熱した。水および酢酸エチルを粗反応物に添加した。水層をさらなる酢酸エチルで再び抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗混合物を逆クロマトグラフィー (水 : MeOH / AcN 1 : 1、0 % ないし 1 0 0 %) により精製し、6 g (収率 6 0 %) の予期生成物を得た。

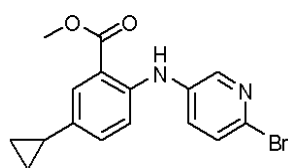
30

ESI / MS (m / e, %): 304 [(M + 1) $^+$, 90].

【 0 1 7 9 】

中間体 18

【化 4 3】



40

メチル 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

NaO^tBu の代わりに、メチル 2 - アミノ - 5 - シクロプロピルベンゾエート (中

50

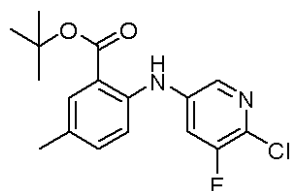
間体 8 (工程 A) に記載) (1.05 mmol、0.200 g)、2-ブロモ-5-ヨードピリジン (1.05 mmol、0.297 g) および Cs_2CO_3 (2.09 mmol、0.682 g) から出発して、中間体 15 に記載の方法に従って得た (0.155 g、収率 43%)。

ESI/MS (m/e , %): 347 [(M+1)⁺, 100], 349 [(M+1)⁺, 97]

【0180】

中間体 19

【化 44】



10

tert-ブチル 2-((6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

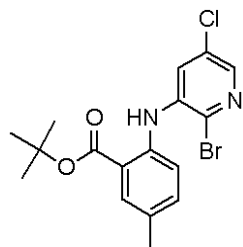
中間体 11 (2.77 mmol、0.573 g) および 5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジン (2.77 mmol、0.582 g) から出発して、中間体 18 に記載の方法に従って得た (0.721 g、収率 51%)。

ESI/MS (m/e , %): 337 [(M+1)⁺, 100], 339 [(M+1)⁺, 32]

【0181】

中間体 20

【化 45】



20

tert-ブチル 2-((2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

A. tert-ブチル 2-((2-オキシド-5-クロロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

中間体 11 (8.54 mmol、1.77 g) および 3,5-ジクロロピリジン 1-オキシド (10.25 mmol、1.68 g) から出発して、中間体 17 に記載の方法に従って得た (1.36 g、収率 44%)。

ESI/MS (m/e , %): 336 [(M+1)⁺, 100]

【0182】

B. tert-ブチル 2-((2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

tert-ブチル 2-((2-オキシド-5-クロロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (1.79 mmol、0.6 g) の DCM (50 mL) 溶液に、 POBr_3 (4.53 mmol、1.300 g) を少しずつ添加した。混合物を 2.5 時間還流下。粗混合物を、水、氷および NaHCO_3 - K_2CO_3 の混合物中に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、全ての有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を除去した。粗混合物を、 SiO_2 のフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン/酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0.070 g (収率 10%) の tert-ブチル 2-((2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (20A) および 0.060 g (収率 9%) の tert-ブチル 2-((6-ブロモ-5-クロロピリジン

30

40

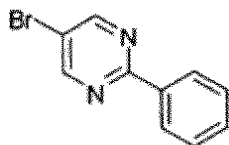
50

- 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (20B) を得た。

【0183】

中間体 21

【化46】



10

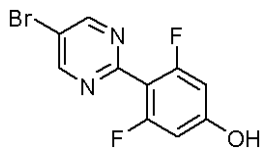
ジオキサン (10 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (1.76 mmol、0.500 g)、フェニルボロン酸 (1.93 mmol、0.235 g)、2 M K_2CO_3 水溶液 (4.40 mmol、2.2 mL)、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.18 mmol、0.203 g) の混合物を、110 で一晩、マイクロ波オーブン中で加熱した。溶媒を蒸発させて、固体残渣を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製して、0.329 g (収率 65%) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e , %): 235 [(M+1)⁺, 100], 237 [(M+1)⁺, 97].

【0184】

中間体 22

【化47】



20

4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロフェノール
A . 5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン

三口丸底フラスコ中、THF (40 mL) 中、1 , 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシベンゼン (8.39 mmol、0.98 mL) の混合物に、アルゴン雰囲気下、-78 で、n-BuLi (9.13 mmol、3.65 mL) の THF (2.5 M) 溶液を添加した。混合物を -78 で30分間攪拌し、次いでそれを -50 まで加熱した。 $ZnCl_2$ (9.13 mmol、1.83 mL) の THF (0.5 M) 溶液を滴下し、混合物をこの温度で20分間攪拌した。THF (5 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (7.02 mmol、2.0 g) および $Pd(PPh_3)_4$ (0.70 mmol、0.81 g) の溶液をそれぞれ添加し、粗混合物を40で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチルの混合物で溶出して精製し、0.89 g (収率 39%) の予期生成物を得た。

30

ESI / MS (m/e , %): 301 [(M+1)⁺, 100], 303 [(M+1)⁺, 97].

【0185】

B . 4 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル) - 3 , 5 - ジフルオロフェノール

DCM中、5 - ブロモ - 2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピリミジン (0.887 g、2.95 mmol) の溶液に、0 で、 BBr_3 (DCM中、1 M) (2.2 mL、2.2 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物を冷MeOH上に注ぎ、固体の $NaHCO_3$ を pH = 4 - 5 までゆっくり添加した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を蒸発させた。得られた固体を酢酸エチル中に再溶解し、水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して所望の化合物を白色固体として得た (0.817 g、収率 85%)。

40

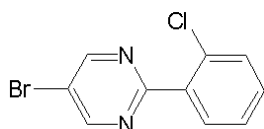
ESI / MS (m/e , %): 287 [(M+1)⁺, 100], 289 [(M+1)⁺, 97].

【0186】

50

中間体 2 3

【化 4 8】



5 - ブロモ - 2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン

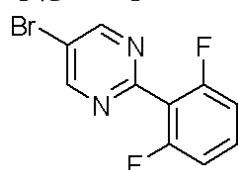
5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (2 . 1 4 mmol、0 . 6 1 g)、2 - クロロフェニルボロン酸 (2 . 3 7 mmol、0 . 3 7 g) から出発し、中間体 2 1 に記載の方法に従って得た (0 . 4 0 0 g、収率 6 9 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 269 [(M + 1) ⁺ , 48] , 271 [(M + 1) ⁺ , 100] , 273 [(M + 1) ⁺ , 23] .

【 0 1 8 7 】

中間体 2 4

【化 4 9】



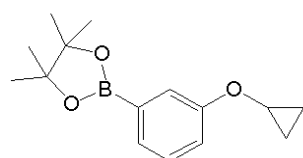
三口丸底フラスコ中、THF (4 5 mL) 中、1 , 3 - ジフルオロベンゼン (1 1 . 5 9 mmol、2 . 1 4 mL) の混合物に、アルゴン雰囲気下、- 7 8 ° で、n - BuLi (7 . 3 mL) の THF (2 . 5 M) 溶液を添加した。混合物を - 7 8 ° で 3 0 分間攪拌し、次いで - 5 0 ° まで加熱した。ZnCl₂ (1 1 . 5 mL) の THF (1 M) 溶液を滴下し、混合物をこの温度で 2 0 分間攪拌した。THF (5 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (1 0 . 5 3 mmol、3 . 0 g) および Pd (PPh₃)₄ (0 . 7 4 mmol、0 . 8 5 g) の溶液をそれぞれ添加し、粗混合物を 4 0 ° で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を逆相クロマトグラフィーにより水 - MeOH / AcN 系で溶出して精製し、1 . 3 7 6 g (収率 4 9 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m / e , %) : 271 [(M + 1) ⁺ , 100] , 273 [(M + 1) ⁺ , 98]

【 0 1 8 8 】

中間体 2 5

【化 5 0】



2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

A . 1 - ブロモ - 3 - シクロプロポキシベンゼン

DMF (1 8 mL) 中、3 - ブロモフェノール (4 . 8 0 mmol、0 . 8 3 g)、ブロモシクロプロパン (2 7 . 7 1 mmol、2 . 2 2 mL)、K₂CO₃ (2 3 . 1 5 mmol、3 . 2 g) の混合物を、1 8 0 ° で 8 時間、マイクロ波オーブン中で加熱した。水およびジエチルエーテルを添加し、有機層を蒸発させて、0 . 8 5 g の予期生成物を得た。

【 0 1 8 9 】

B . 3 - シクロプロポキシフェニルボロン酸

DMSO (3 mL) 中、1 - ブロモ - 3 - シクロプロポキシベンゼン (1 . 3 6 mmol、0

10

20

30

40

50

、2.89 g)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ
(1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (2.11 mmol、0.321 mmol)、PdCl₂dppf・DCM (0.14 mmol、0.112 g)、KAcO (6.11 mmol、0.600 g)
の混合物を、アルゴン雰囲気下、130 で45分間、マイクロ波オープン中で加熱した。
酢酸エチルを添加し、セライトを通して濾過した。有機層を水で洗浄し、蒸発させた。
粗混合物を逆相クロマトグラフィーにより水 / AcN / MeOH系勾配を用いて精製し、
0.090 g (収率23%) の予期生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 0.8 (m, 4H), 1.3 (s, 12H), 3.8 (m, 1H), 7.1 (dd, J=7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.5 (d, J=2.0 Hz, 1H).

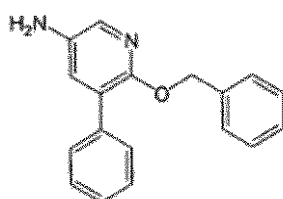
10

ESI / MS (m/e, %): 260 [(M+1)⁺, 100]

【0190】

中間体26

【化51】



20

6 - (ベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

A. 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン

3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (0.011 mol、3 g) のトルエン溶液
30 mLに、2.5 mLの(プロモメチル)ベンゼンおよび5.1 gのAg₂CO₃を添加し
た。混合物を70 で6時間撹拌した。粗物質をセライトを通して濾過し、酢酸エチルで
洗浄した。溶媒を蒸発させて、3.6 g (収率90%) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 5.56 (s, 2H), 7.33 - 7.46 (m, 3H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

【0191】

30

B. 2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン

2 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン (1.4 mmol、0.5 g)
から出発して、中間体2 (工程A) に記載の方法に従って得た (0.3 g、収率70%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 5.59 (s, 2 H) 7.29 - 7.53 (m, 8 H) 7.54 - 7.72 (m, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 9.24 (m, 1H).

【0192】

C. 6 - (ベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - アミン

2 - (ベンジルオキシ) - 5 - ニトロ - 3 - フェニルピリジン (0.98 mmol、0.3 g) のエタノール溶液10 mLに、0.1 mLの35% HClおよび0.27 gのFeを添加
した。混合物を90 で4時間加熱した。粗物質をセライトを通して濾過し、エタノール
で洗浄した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを添加し、4% NaHCO₃水溶液、水および
塩水で洗浄した。粗物質をクロマトグラフィーによりDCM / MeOH混合物で溶出して
精製し、0.22 g (収率79%) の予期生成物を得た。

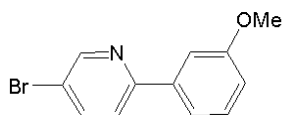
40

ESI / MS (m/e, %): 277 [(M+1)⁺, 100].

【0193】

中間体27

【化 5 2】



5 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン

シュレンク管中、ジオキサン / 水 4 : 1 混合物 (14 . 5 mL) 中、2 , 5 - ジブロモ
ピリジン (2 . 11 mmol、0 . 500 g)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (2 . 11 mmol、
0 . 321 g)、 $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{DCM}$ (0 . 21 mmol、0 . 172 g)、 Cs_2CO_3 (6 . 33 mmol、
2 . 063 g) の混合物を、100 で 14 時間、アルゴン雰
囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残
渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し
、5 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン (0 . 242 g、収率 43 %) を
主生成物として、および 2 - ブロモ - 5 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン (0 . 03
9 g) を副生成物として得た。

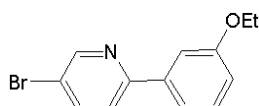
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 3.89 (s, 3H), 6.97 - 7.00 (m, 1H), 7.35 - 7.40 (t, 1H),
7.50 - 7.63 (m, 3H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 8.73 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %) : 264 [(M + 1) $^+$, 100], 266 [(M + 1) $^+$, 97].

【 0 1 9 4 】

中間体 28

【化 5 3】



5 - ブロモ - 2 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン

2 , 5 - ジブロモピリジン (8 . 44 mmol、2 . 0 g)、3 - エトキシフェニルボロン
酸 (8 . 44 mmol、1 . 40 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (
0 . 977 g、収率 45 %)

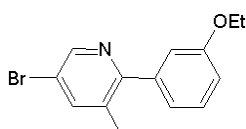
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.43 - 1.47 (t, 3H), 4.09 - 4.16 (q, 2H), 6.96 - 6.99 (
m, 1H), 7.34 - 7.40 (t, 1H), 7.49 - 7.54 (m, 2H), 7.60 - 7.63 (d, 1H), 7.85 - 7.88 (
m, 1H), 8.73 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %) : 278 [(M + 1) $^+$, 100], 280 [(M + 1) $^+$, 97].

【 0 1 9 5 】

中間体 29

【化 5 4】



5 - ブロモ - 2 - (3 - エトキシフェニル) - 3 - メチルピリジン

2 , 5 - ジブロモ - 3 - メチルピリジン (11 . 96 mmol、3 . 0 g)、3 - エトキシ
フェニルボロン酸 (11 . 96 mmol、1 . 98 g) から出発して、中間体 27 に記載の方
法に従って得た (1 . 30 g、収率 37 %)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.43 - 1.47 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.06 - 4.13 (q, 2H),
6.92 - 6.95 (dd, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.09 - 7.12 (d, 1H), 7.34 - 7.40 (t, 1H), 7.6
8 (s, 1H), 8.41 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %) : 292 [(M + 1) $^+$, 100], 294 [(M + 1) $^+$, 97].

【 0 1 9 6 】

10

20

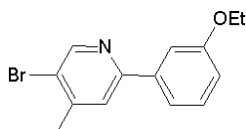
30

40

50

中間体 3 0

【化 5 5】



5 - ブロモ - 2 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン

2 , 5 - ジブロモ - 4 - メチルピリジン (7 . 9 7 mmol、 2 . 0 g)、 3 - エトキシフェニルボロン酸 (7 . 9 7 mmol、 1 . 3 2 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (1 . 1 4 g、収率 4 9 %)。 10

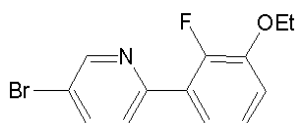
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42 - 1.46 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 - 4.15 (q, 2H), 6.94 - 6.97 (dd, 1H), 7.32 - 7.38 (t, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.68 (s, 1H) .

ESI / MS (m / e, %): 292 [(M + 1) $^+$, 100], 294 [(M + 1) $^+$, 97] .

【 0 1 9 7 】

中間体 3 1

【化 5 6】



5 - ブロモ - 2 - (3 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン

2 , 5 - ジブロモピリジン (8 . 4 4 mmol、 2 . 0 g)、 3 - エトキシ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 (8 . 4 3 mmol、 1 . 5 5 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (1 . 1 8 g、収率 4 7 %)。 20

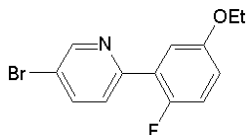
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.48 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.03 (td, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H) .

ESI / MS (m / e, %): 296 [(M + 1) $^+$, 100] . 30

【 0 1 9 8 】

中間体 3 2

【化 5 7】



5 - ブロモ - 2 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン

2 , 5 - ジブロモピリジン (8 . 4 4 mmol、 2 . 0 g)、 5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニルボロン酸 (8 . 4 3 mmol、 1 . 5 5 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (1 . 1 8 g、収率 4 7 %)。 40

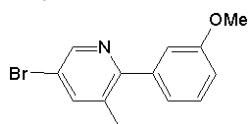
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.42 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.07 (td, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.76 (d, 1H) .

ESI / MS (m / e, %): 296 [(M + 1) $^+$, 100] .

【 0 1 9 9 】

中間体 3 3

【化 5 8】



5 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - メチルピリジン

2 , 5 - ジブロモ - 3 - メチルピリジン (15 . 94 mmol、4 . 0 g)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (15 . 93 mmol、2 . 42 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (1 . 00 g、収率 23 %)。

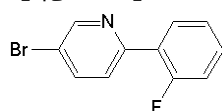
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.96 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 278 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 0 】

中間体 34

【化 5 9】



5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン

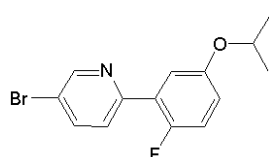
2 , 5 - ジブロモピリジン (4 . 22 mmol、1 . 0 g)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (4 . 22 mmol、2 . 42 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (0 . 534 g、収率 50 %)。

ESI / MS (m / e, %): 252 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 1 】

中間体 35

【化 6 0】



5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピリジン

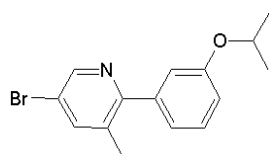
2 , 5 - ジブロモピリジン (4 . 22 mmol、1 . 0 g)、2 - フルオロ 5 - イソプロポキシフェニルボロン酸 (4 . 22 mmol、0 . 836 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (0 . 600 g、収率 45 %)。

ESI / MS (m / e, %): 310 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 2 】

中間体 36

【化 6 1】



5 - ブロモ - 2 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 3 - メチルピリジン

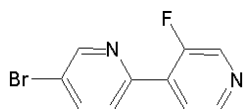
2 , 5 - ジブロモピリジン (4 . 22 mmol、1 . 0 g)、2 - フルオロ 5 - イソプロポキシフェニルボロン酸 (4 . 22 mmol、0 . 836 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (0 . 731 g、収率 45 %)

ESI / MS (m / e, %): 306 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 3 】

中間体 3 7

【 化 6 2 】



5 - ブロモ - 3 ' - フルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン

シュレンク管中、DMF (5 mL) 中、2 , 5 - ジブロモピリジン (2 . 1 1 mmol、0 . 5 0 0 g)、3 - フルオロ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (2 . 3 2 mmol、0 . 8 9 6 g)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (0 . 2 1 mmol、0 . 1 4 8 g)、CuI (0 . 4 3 mmol、0 . 0 8 0 g) の混合物を、1 3 0 °C で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣をSiO₂のクロマトグラフィーによりDCM / メタノール混合物で溶出して精製し、0 . 3 3 0 g (収率 6 2 %) の予期生成物を得た。

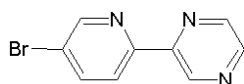
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.82 - 7.85 (d, 1H), 7.94 - 8.02 (m, 2H), 8.54 - 8.59 (m, 2H), 8.82 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %) : 253 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 4 】

中間体 3 8

【 化 6 3 】



2 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ピラジン

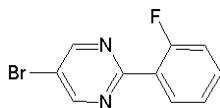
2 , 5 - ジブロモピリジン (2 . 1 1 mmol、0 . 5 g)、2 - (トリブチルスタンニル) ピラジン (2 . 3 2 mmol、0 . 8 5 7 g) から出発して、中間体 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 3 1 0 g、収率 6 0 %)。

ESI / MS (m / e, %) : 236 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 0 5 】

中間体 3 9

【 化 6 4 】



5 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン

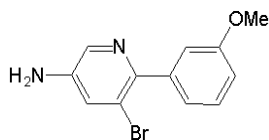
ジオキサン (1 2 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジン (2 . 5 8 mmol、0 . 5 0 0 g)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (3 . 8 7 mmol、0 . 5 4 2 g)、2 M K₂CO₃ 水溶液 (7 . 7 6 mmol、3 . 9 mL)、Pd (PPh₃)₄ の混合物を、1 1 0 °C で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、固体残渣を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗残渣をSiO₂のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0 . 4 6 6 g (収率 5 6 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m / e, %) : 253 [(M + 1)⁺, 100], 255 [(M + 1)⁺, 97].

【 0 2 0 6 】

中間体 4 0

【化 6 5】



5 - ブロモ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - アミン

酢酸エチル (5 mL) 中、中間体 1 6 B (0 . 8 4 mmol、0 . 2 5 7 g)、 $ZnBr_2$ (0 . 1 7 mmol、0 . 0 3 8 g) および 1 0 % Pt / C (0 . 0 8 mmol、0 . 0 1 6 g) の混合物を、水素雰囲気下で 2 0 時間撹拌した。触媒を濾過により取り除き、固体を慎重に温エタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、粗物質を SiO_2 のクロマトグラフィーにより DCM / メタノール混合物で溶出して精製し、0 . 1 7 0 g (収率 7 3 %) の予期生成物を得た。

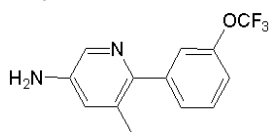
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 3.86 (s, 3H), 6.91 - 6.95 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.23 (d, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %) : 279 [(M + 1) $^+$, 100], 281 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 0 7 】

中間体 4 1

【化 6 6】



5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - アミン

A . 3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン
2 - ブロモ - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン (4 . 6 1 mmol、1 . 0 g)、3 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸 (4 . 6 1 mmol、0 . 9 5 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (1 . 2 5 g、収率 9 1 %)。

ESI / MS (m / e, %) : 299 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 0 8 】

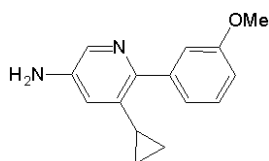
B . 5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - アミン
3 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン (4 . 1 9 mmol、1 . 2 5 g) から出発して、中間体 7 (方法 2) (工程 D) に記載の方法に従って得た (0 . 8 9 0 g、収率 7 9 %)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 2.29 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 8.02 (s, 1H).

【 0 2 0 9 】

中間体 4 2

【化 6 7】



5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - アミン

5 - ブロモ - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - アミン (中間体 4 0) (0 . 6 1 mmol、0 . 1 7 2 g)、2 - シクロプロピル - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (0 . 6 8 mmol、0 . 1 2 3 mL) から出発して、中間体 2 7

に記載の方法に従って得た (0.1 g、収率 68%)。

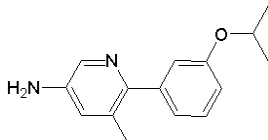
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 0.65 - 0.69 (m, 2H), 0.91 - 0.95 (m, 2H), 3.61 - 3.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.88 - 6.92 (dd, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (t, 1H), 7.98 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 241 [(M+1)⁺, 100].

【0210】

中間体 43

【化68】



10

6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

A. 2-(3-isopropoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridin

2-bromo-3-methyl-5-nitropyridin (4.61 mmol, 1.0 g), 3-isopropoxyphenylboronic acid (4.61 mmol, 0.83 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (1.03 g、収率 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.39 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.61 - 4.65 (m, 1H), 7.00 - 7.03 (d, 1H), 7.08 - 7.12 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 273 [(M+1)⁺, 100].

【0211】

B. 6-(3-isopropoxyphenyl)-5-methylpyridin-3-amine

2-(3-isopropoxyphenyl)-3-methyl-5-nitropyridin (3.78 mmol, 1.03 g) から出発して、中間体 7 (方法 2) (工程 D) に記載の方法に従って得た (0.660 g、収率 72%)。

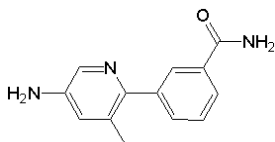
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.34 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.57 - 4.63 (m, 1H), 6.86 - 6.90 (m, 2H), 7.01 - 7.04 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 243 [(M+1)⁺, 100].

【0212】

中間体 44

【化69】



3-(5-amino-3-methylpyridin-2-yl)benzamide

A. 3-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide

2-bromo-3-methyl-5-nitropyridin (0.92 mmol, 0.200 g), 3-carbamoylphenylboronic acid (0.92 mmol, 0.152 g) から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (0.225 g、収率 95%)。

ESI / MS (m/e , %): 258 [(M+1)⁺, 100].

【0213】

B. 3-(5-amino-3-methylpyridin-2-yl)benzamide

3-(3-methyl-5-nitropyridin-2-yl)benzamide (0.913 mmol, 0.235 g) から出発して、中間体 7 (方法 2) (工程 D) に記載の方法に従って得た (0.135 g、収率 65%)。

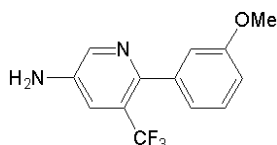
50

ESI / MS (m/e , %): 228 [(M+1)⁺, 100].

【 0 2 1 4 】

中間体 4 5

【 化 7 0 】



6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン 10

中間体 6 0 (1 . 0 2 mmol、0 . 2 0 0 g)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (1 . 2 2 mmol、0 . 1 8 5 g) から出発して、マイクロ波オーブン中で 6 0 分間、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 7 7 g、収率 2 8 %)。

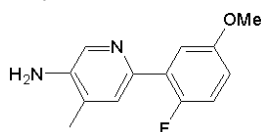
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H), 6.94 - 7.06 (m, 2H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 8.25 - 8.29 (m, 2H).

ESI / MS (m/e , %): 269 [(M+1)⁺, 100].

【 0 2 1 5 】

中間体 4 6

【 化 7 1 】



6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - アミン 20

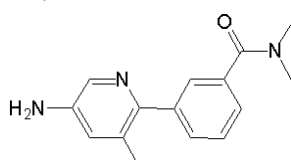
6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - アミン (7 . 0 1 mmol、1 . 0 0 0 g)、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 (7 . 0 1 mmol、1 . 1 9 1 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (1 . 2 2 5 g、収率 7 6 %)。

ESI / MS (m/e , %): 233 [(M+1)⁺, 100].

【 0 2 1 6 】

中間体 4 7

【 化 7 2 】



3 - (5 - アミノ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド 40

A . N , N - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンズアミド

2 - プロモ - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン (2 . 3 0 mmol、0 . 5 0 0 g)、3 - (ジメチル - カルバモイル) フェニルボロン酸 (2 . 3 3 mmol、0 . 4 5 0 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (0 . 6 2 0 g、収率 9 4 %)。

ESI / MS (m/e , %): 286 [(M+1)⁺, 100].

【 0 2 1 7 】

B . 3 - (5 - アミノ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド

N , N - ジメチル - 3 - (3 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) ベンズアミド (2 . 3 0 mmol、0 . 6 5 7 g) から出発して、中間体 7 (方法 2) (工程 D) に記載の 50

方法に従って得た (0 . 4 4 0 g、収率 7 5 %)。

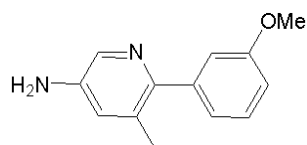
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.28 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.37 - 7.53 (m, 4H), 8.02 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 256 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 1 8 】

中間体 4 8

【 化 7 3 】



10

6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン

A . 2 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン

2 - プロモ - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン (1 3 . 8 2 mmol、3 . 0 g)、3 - メトキシフェニルボロン酸 (1 3 . 8 2 mmol、2 . 1 0 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (2 . 4 3 g、収率 7 2 %)。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.51 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.93 - 7.20 (m, 3 H), 7 . 31 - 7.52 (m, 1 H), 8.39 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 9.33 (d, J = 3.12 Hz, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 245 [(M + 1)⁺, 95].

20

【 0 2 1 9 】

B . 6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン

2 - (3 - メトキシフェニル) - 3 - メチル - 5 - ニトロピリジン (9 . 8 3 mmol、2 . 4 0 g) から出発して、中間体 7 (方法 2) (工程 D) に記載の方法に従って得た (2 . 1 2 g、収率 1 0 0 %)。

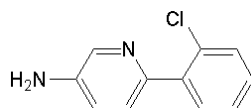
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 3.50 - 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.89 (d, J = 2.73 Hz, 2H), 6.94 - 7.13 (m, 2H), 7.17 - 7.44 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.34 Hz, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 215 [(M + 1)⁺, 95].

【 0 2 2 0 】

中間体 4 9

【 化 7 4 】



6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - アミン

5 - プロモピリジン - 2 - アミン (5 . 7 8 mmol、1 . 0 g)、2 - クロロフェニルボロン酸 (6 . 9 4 mmol、1 . 0 8 g) から出発して、中間体 2 7 に記載の方法に従って得た (0 . 9 0 0 g、収率 7 6 %)。

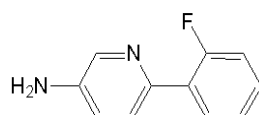
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 3.80 (s, 2H), 7.03 - 7.07 (d, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.56 - 7.59 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 205 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 2 1 】

中間体 5 0

【 化 7 5 】



50

6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミン

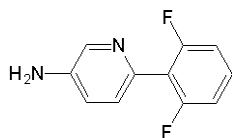
6 - クロロピリジン - 3 - アミン (3.50 mmol、0.45 g)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (6.94 mmol、0.97 g) から出発して、中間体 39 に記載の方法に従って得た (0.210 g、収率 31%)。

ESI / MS (m/e , %): 189 [(M+1)⁺, 100].

【0222】

中間体 51

【化76】



10

6 - (2,6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - アミン

三つ口丸底フラスコ中、THF (30 mL) 中、1,3 - ジフルオロベンゼン (23.24 mmol、2.29 mL) の混合物に、アルゴン雰囲気下、-78℃で、n-BuLi (10.2 mL) の THF (2.5 M) 溶液を添加した。混合物を -78℃で30分間攪拌し、次いで -50℃まで加熱した。ZnCl₂ (51 mL) の THF (0.5 M) 溶液を滴下し、混合物をこの温度で20分間攪拌した。THF (20 mL) 中、6 - プロモピリジン - 3 - アミン (11.56 mmol、2.0 g) および Pd(PPh₃)₄ (1.16 mmol、1.3 g) の溶液をそれぞれ添加し、粗混合物を40℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を逆相クロマトグラフィーにより水 - MeOH / AcN系で溶出して精製し、0.72 g (収率 30%) の予期生成物を得た。

20

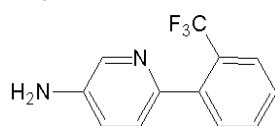
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 3.83 (s, 2H), 6.95 - 7.00 (m, 2H), 7.06 - 7.09 (d, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 207 [(M+1)⁺, 100].

【0223】

中間体 52

【化77】



30

6 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル) ピリジン - 3 - アミン

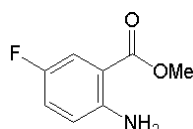
6 - プロモピリジン - 3 - アミン、2 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から出発して、中間体 27 に記載の方法に従って得た (2.05 g、収率 59%)。

ESI / MS (m/e , %): 239 [(M+1)⁺, 100].

【0224】

中間体 53

【化78】



40

メチル 2 - アミノ - 5 - フルオロベンゾエート

HCl / MeOH (3 N、30 mL) の混合物中、2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 (9.29 mmol、1.440 g) の溶液を、100℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物をDCMとK₂CO₃飽和水溶液の間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗混合物を

50

SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0.650 g (収率 42%) の予期生成物を得た。

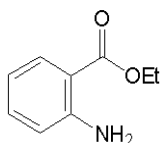
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 3.9 (s, 3H), 5.6 (s, 2H), 6.6 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.5 (dd, $J = 9.8, 3.1$ Hz, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 170 [$(M+1)^+$, 100].

【0225】

中間体 54

【化79】



10

エチル 2 - アミノベンゾエート

2 - アミノ安息香酸 (7.29 mmol, 1.0 g) のエタノール (20 mL) 溶液に、 H_2SO_4 (45 mmol, 2.5 mL) を添加し、混合物を 20 時間還流した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を水に溶解した。溶液を 6 N NaOH 水溶液で中和し、 CHCl_3 で抽出した。有機層を蒸発させて、0.939 g (収率 78%) の予期生成物を得た。

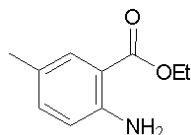
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.74 (s, 2H), 6.61 - 6.66 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.88 (d, 1H).

20

【0226】

中間体 55

【化80】



エチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート

2 - アミノ - 5 - メチル安息香酸 (151.16 mmol, 5.58 g) から出発して、中間体 54 に記載の方法に従って得た (5.83 g, 収率 88%)。

30

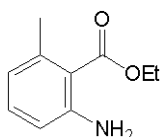
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 180 [$(M+1)^+$, 100].

【0227】

中間体 56

【化81】



40

エチル 2 - アミノ - 6 - メチルベンゾエート

2 - アミノ - 6 - メチル安息香酸 (13.23 mmol, 2 g) から出発して、中間体 55 に記載の方法に従って得た (0.342 g, 収率 12%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.37 - 1.42 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.33 - 4.41 (q, 2H), 5.08 (bs, 2H), 6.52 - 6.54 (m, 2H), 7.05 - 7.10 (t, 1H).

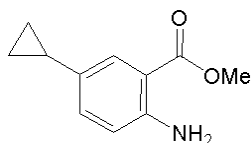
ESI / MS (m/e , %): 180 [$(M+1)^+$, 100].

【0228】

中間体 57

50

【化 8 2】



メチル 2 - アミノ - 5 - シクロプロピルベンゾエート

シュレンク管中、トルエン (1 7 0 mL) および水 (1 0 mL) 中、メチル 2 - アミノ - 5 - プロモベンゾエート (4 3 . 4 7 mmol、1 0 g)、シクロプロピルボロン酸 (1 1 2 . 9 2 mmol、9 . 7 0 0 g)、 K_3PO_4 (1 4 4 . 1 6 mmol、3 0 . 6 g)、 $Pd(AcO)_2$ (3 . 4 7 mmol、0 . 7 8 0 g)、 $P(Cy)_3$ (7 . 8 5 mmol、2 . 2 g) の混合物を、窒素雰囲気下、1 0 0 で 2 時間加熱した。反応混合物をセライトを通して濾過し、有機層を分離し、蒸発させて、7 . 3 4 g (収率 7 7 %) の予期生成物を得た。

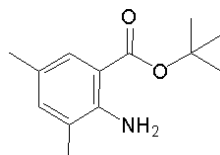
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.48 - 0.66 (m, 2H) 0.75 - 0.95 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.59 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8.50$, 2.15 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 192 [(M + 1)⁺, 87].

【 0 2 2 9 】

中間体 5 8

【化 8 3】



tert - ブチル 2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルベンゾエート

A . 3 , 5 - ジメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) 安息香酸

2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチル安息香酸 (1 8 . 1 6 mmol、3 g) から出発して、中間体 1 1 (工程 A) に記載の方法に従って得た (3 . 4 4 g、収率 7 2 %) 。

1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 7.36 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 10.87 (s, 1H) 12.98 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 262 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 3 0 】

B . tert - ブチル 3 , 5 - ジメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゾエート

3 , 5 - ジメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) 安息香酸 (1 3 . 1 7 mmol、3 . 4 4 g) から出発して、中間体 1 1 (工程 B) に記載の方法に従って得た (2 . 1 0 g、収率 5 0 %) 。

1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 1.47 (s, 9H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.34 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=1.95$ Hz, 1H), 10.93 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 318 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 3 1 】

C . tert - ブチル 2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルベンゾエート

tert - ブチル 3 , 5 - ジメチル - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ベンゾエート (6 . 6 2 mmol、2 . 1 0 g) から出発して、中間体 1 1 (工程 C) に記載の方法に従って得た (1 . 3 7 g、収率 8 3 %) 。

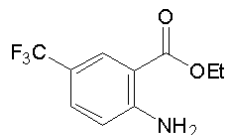
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 1.53 (s, 9H) 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 222 [(M + 1)⁺, 83].

【 0 2 3 2 】

中間体 5 9

【 化 8 4 】



エチル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

A . T e r t - ブチル 4 - (トリフルオロメチル) フェニルカルバメート

10

T H F (2 0 mL) 中、 4 - トリフルオロメチルアニリン (4 0 mmol、 5 mL)、炭酸ジ - t e r t - ブチル (4 0 mmol、 8 . 7 g)、 1 N N a O H 水溶液 (2 0 mL) の混合物を、室温で 1 2 時間撹拌した。炭酸ジ - t e r t - ブチル (2 0 mmol、 4 . 2 g)、 1 N N a O H 水溶液 (2 0 mL) を添加し、混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、E t O A c を添加した。溶液を 2 N H C l 水溶液および塩水で洗浄し、次いで蒸発させた。粗混合物を S i O ₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / E t O A c 混合物で溶出して精製し、 9 . 3 g (収率 9 0 %) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 1.46 (s, 9H), 7.69 - 7.72 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8 . 35 - 8.38 (d, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 263 [(M + 1) ⁺, 100].

20

【 0 2 3 3 】

B . 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

三口丸底フラスコ中、無水エチルエーテル (7 0 mL) 中、 t e r t - ブチル 4 - (トリフルオロメチル) フェニル - カルバメート (1 1 . 5 mmol、 3 . 0 g) および T M D E A (3 4 . 4 mmol、 5 . 2 mL) の混合物を、 - 7 8 ° で冷却した。ヘキサン中、 2 . 5 M n - B u L i (3 4 . 4 mmol、 1 3 . 8 mL) の溶液を、 - 6 5 ° で 2 0 分かけてゆっくり添加した。 - 7 8 ° で 1 0 分後、混合物を - 1 0 ° で加熱し、 2 時間撹拌した。溶液を - 7 8 ° まで冷却し、乾燥 C O ₂ で 1 時間バブリングし、次いで室温まで加熱した。飽和 N H ₄ C l 水溶液 (3 5 mL) を添加し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を蒸発させ、粗混合物を S i O ₂ のクロマトグラフィーにより D C M / M e O H 混合物で溶出して精製し、 2 . 2 g (収率 8 5 %) の予期生成物を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃): 1.52 (s, 9H), 3.54 (s, 1H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 - 8.61 (m, 1H), 10.30 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 306 [(M + 1) ⁺, 100].

【 0 2 3 4 】

C . エチル 2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾエート

エタノール (2 5 mL) 中、 2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (7 . 2 1 mmol、 2 . 2 g)、 H ₂ S O ₄ (3 6 mmol、 1 . 9 2 mL) の混合物を、 1 0 0 ° で 1 6 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、水を添加し、p H を 6 に合わせ、C H C l ₃ で抽出した。粗混合物を S i O ₂ のクロマトグラフィーにより D C M / M e O H 混合物で溶出して精製し、 0 . 6 9 g (収率 4 1 %) の予期生成物を得た。

40

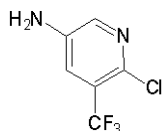
¹H NMR (300 MHz, C D C l ₃): 1.38 - 1.43 (t, 3H), 4.32 - 4.39 (q, 2H), 6.10 (bs, 2H), 6.68 - 6.71 (d, 1H), 6.44 - 6.47 (d, 1H), 8.14 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 234 [(M + 1) ⁺, 100].

【 0 2 3 5 】

中間体 6 0

【化 8 5】



6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - アミン

A . 2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン

3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - オール (37.60 mmol、10 g)、 POCl_3 (86.47 mmol、7.94 mL) および PCl_5 (48.87 mmol、10.2 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、140 で45分間加熱した。混合物を室温で冷却し、氷水上にゆっくり注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、水、 NaHCO_3 水溶液および塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/DCM混合物で溶出して精製し、7.32 g (収率69%) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.90 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

【0236】

B . 2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン

シュレンク管中、DMF (30 mL) 中、2 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン (17.58 mmol、5.00 g)、2,2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (8.79 mmol、1.12 mL) および CuI (2.64 mmol、0.5 g) の混合物を、70 で3時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。2,2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) 酢酸メチル (4.40 mmol、0.6 mL) を添加し、混合物を70 で16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を酢酸エチルと水の間に抽出した。粗混合物を、 SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/DCM混合物で溶出して精製し、1.19 g (収率30%) の予期生成物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.82 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

【0237】

C . 6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - アミン

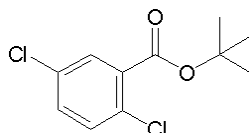
酢酸エチル (50 mL) 中、2 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - (トリフルオロメチル)ピリジン (5.25 mmol、1.19 g)、 ZnBr_2 (1.05 mmol、0.200 g) および 5% Pt (商標) (1.58 mmol、0.31 g) の混合物を、水素雰囲気下で20時間撹拌した。触媒を濾過により除去し、固体を温エタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させて、予期生成物を得た (0.95 g、収率92%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 5.59 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

【0238】

中間体 6 1

【化 8 6】



tert - ブチル 2 , 5 - ジクロロベンゾエート

2,5 - ジクロロ安息香酸 (10.5 mmol、2.0 g) から出発して、中間体 1 1 (工程 B) に記載の方法に従って得た (1.64 g、収率61%)。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 1.6 (s, 12H), 7.3 (m, 2H), 7.7 (m, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 247 [$(M+1)^+$, 100], 249 [$(M+1)^+$, 64].

【0239】

中間体 6 2

10

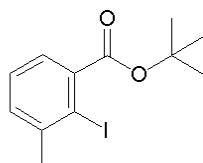
20

30

40

50

【化 8 7】



tert - ブチル 2 - ヨード - 3 - メチルベンゾエート

2 - ヨード - 3 - メチル安息香酸 (3 . 8 2 mmol、1 . 0 g) から出発して、中間体 6 1 に記載の方法に従って得た (1 . 0 5 g、収率 8 6 %)。

10

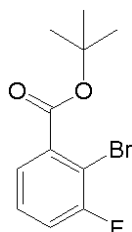
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 1.49 - 1.62 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 7.06 - 7.53 (m, 3H).

ESI / MS (m / e, %): 319 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 4 0 】

中間体 6 3

【化 8 8】



20

tert - ブチル 2 - ブロモ - 3 - フルオロベンゾエート

2 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (1 0 . 3 6 mmol、2 . 2 7 g) から出発して、中間体 6 1 に記載の方法に従って得た (1 . 3 9 g、収率 4 9 %)。

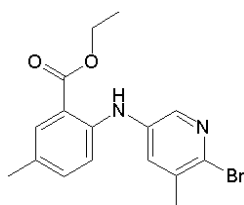
ESI / MS (m / e, %): 275 [(M + 1) $^+$, 100], 277 [(M + 1) $^+$, 97].

【 0 2 4 1 】

中間体 6 4

30

【化 8 9】



エチル 2 - (6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

40

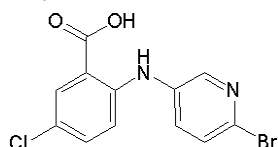
エチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート (0 . 5 6 mmol、0 . 1 0 0 g) および 2 - ブロモ - 5 - ヨード - 3 - メチルピリジン (1 . 0 mmol、0 . 1 6 6 g) から出発して、中間体 1 6 に記載の方法に従って得た (0 . 0 5 0 g、収率 2 5 %)。

ESI / MS (m / e, %): 349 [(M + 1) $^+$, 100], 351 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 4 2 】

中間体 6 5

【化 9 0】



2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - クロロ安息香酸

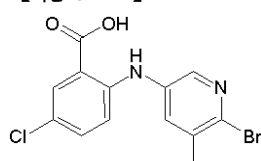
1 , 2 - ジメトキシエタン (4 0 mL) 中、 6 - ブロモピリジン - 3 - アミン (2 7 . 2 7 mmol、 4 . 7 0 g)、 2 , 5 - ジクロロ安息香酸 (5 4 . 3 4 mmol、 1 0 . 3 8 g)、 C u (2 . 7 1 mmol、 0 . 2 g)、 C u ₂ O (1 . 3 6 mmol、 0 . 2 g) および K ₂ C O ₃ (5 4 . 2 7 mmol、 7 . 5 g) の混合物を、マイクロ波オーブン中、 1 3 0 ° で 1 4 時間、窒素雰囲気下で加熱した。水を添加し、混合物をセライトを通して濾過し、A c O E t で抽出した。有機層を飽和 K ₂ C O ₃ 水溶液および塩水で洗浄した。溶媒を蒸発させて、 3 . 0 8 g (収率 3 1 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m / e , %) : 327 [(M + 1) ⁺ , 77] , 329 [(M + 1) ⁺ , 100] , 331 [(M + 1) ⁺ , 24] .

【 0 2 4 3 】

中間体 6 6

【化 9 1】



2 - (6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - クロロ安息香酸

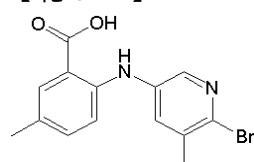
6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (5 . 3 5 mmol、 1 . 0 g) および 2 , 5 - ジクロロ安息香酸 (1 0 . 6 8 mmol、 2 . 0 4 g) から出発して、中間体 1 3 に記載の方法に従って得た (0 . 5 1 g、収率 2 4 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 341 [(M + 1) ⁺ , 77] , 343 [(M + 1) ⁺ , 100] , 345 [(M + 1) ⁺ , 24] .

【 0 2 4 4 】

中間体 6 7

【化 9 2】



2 - (6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

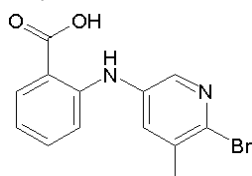
6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (7 . 7 0 mmol、 1 . 4 4 g) および 2 - クロロ - 5 - メチル安息香酸 (1 5 . 3 6 mmol、 2 . 6 2 g) から出発して、中間体 1 3 に記載の方法に従って得た (0 . 5 1 g、収率 2 0 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 321 [(M + 1) ⁺ , 100] , 323 [(M + 1) ⁺ , 97] .

【 0 2 4 5 】

中間体 6 8

【化 9 3】



2 - (6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

6 - ブロモ - 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (2 . 7 0 mmol、0 . 5 g) および 2 -
 ブロモ安息香酸 (4 . 0 3 mmol、0 . 8 1 g) から出発して、中間体 1 3 に記載の方法に
 従って得た (0 . 1 7 g、収率 1 4 %)。

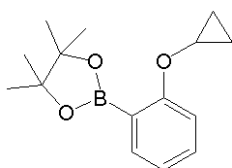
10

ESI / MS (m / e , %) : 307 [(M + 1) ⁺ , 100] , 309 [(M + 1) ⁺ , 97] .

【 0 2 4 6 】

中間体 6 9

【化 9 4】



20

2 - (2 - シクロプロポキシフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 -
 ジオキサボロラン

A . 1 - ブロモ - 2 - シクロプロポキシベンゼン

2 - ブロモフェノール (9 . 2 5 mmol、1 . 6 0 g) から出発して、中間体 2 5 (工程
 A) に記載の方法に従って得た (1 . 8 6 g、収率 7 5 %)。

【 0 2 4 7 】

B . 2 - シクロプロポキシフェニルボロン酸

1 - ブロモ - 2 - シクロプロポキシベンゼン (6 . 9 0 mmol、1 . 8 6 g) から出発し
 て、中間体 2 5 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 2 4 5 g、収率 1 4 %)。

30

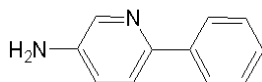
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm 0.8 (m, 4 H) 1.3 (s, 12 H) 3.8 (なし, 2 H) 3.8 (m,
 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.2 (d, J = 9.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H)

ESI / MS (m / e , %) : 261 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 2 4 8 】

中間体 7 0

【化 9 5】



40

6 - フェニルピリジン - 3 - アミン

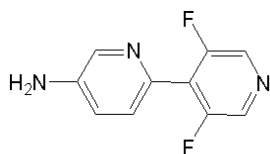
6 - ブロモピリジン - 3 - アミンおよびフェニルボロン酸から出発して、中間体 3 9 に
 記載の方法に従って得た (収率 7 1 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 171 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 4 9 】

中間体 7 1

【化 9 6】



3', 5' - ジフルオロ - 2, 4' - ビピリジン - 5 - アミン

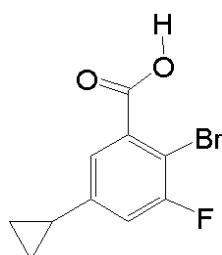
6 - ブロモピリジン - 3 - アミンおよび 3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリジンから出発して、実施例 3 4 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 50 %)。

ESI / MS (m / e, %): 208 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 2 5 0】

中間体 7 2

【化 9 7】



2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ安息香酸

A . 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ安息香酸

3 - クロロ - 5 - フルオロ安息香酸から出発して、中間体 8 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 16 %)。

ESI / MS (m / e, %): 179 [(M - 1)⁻, 100]. +

【 0 2 5 1】

B . 2 - ブロモ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ安息香酸

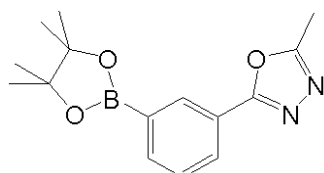
TMDA (1.3 mL、8.61 mmol) の乾燥 THF (9 mL) 溶液に、不活性雰囲気下、-65 °C にて、1.4 M の sec-BuLi 溶液 (8 mL、11.20 mmol) を滴下した。次いで、3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ安息香酸 (0.69 g、3.83 mmol) の乾燥 THF (3 mL) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。次いで、1, 2 - ジブロモテトラクロロエタン (5 g、15.48 mmol) の乾燥 THF (11 mL) 溶液を 1 時間かけて滴下し、さらに 20 分間攪拌した。白色懸濁液を得た。冷却浴を除去し、-20 °C で、水 (30 mL) およびジエチルエーテル (30 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を 2 N HCl 水溶液 (13 mL 必要だった) を用いて酸性化 (pH : 1 まで) し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、予期化合物および出発物質の 1 : 1 混合物 (収率 38 %) を得て、それをさらなる精製なしに用いた。

ESI / MS (m / e, %): 257 [(M - 1)⁻, 100], 259 [(M - 1)⁻, 97].

【 0 2 5 2】

中間体 7 3

【化 9 8】



10

20

30

40

50

2 - メチル - 5 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

A . エチル 3 - ヨードベンゾエート

3 - ヨード安息香酸から出発して、中間体 10 に記載の方法に従って得た (収率 75 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 277 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 2 5 3 】

B . 3 - ヨードベンゾヒドラジド

シュレンク管中、エタノール (25 ml) 中、エチル 3 - ヨードベンゾエート (1 . 80 g , 6 . 52 mmol) およびヒドラジン水和物 (3 . 18 ml , 65 . 2 mmol) の混合物を、80 で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、粗物質を D C M 中に再溶解し、水および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (収率 88 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 263 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 2 5 4 】

C . 2 - (3 - ヨードフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

シュレンク管中、酢酸 (15 ml) 中、3 - ヨードベンゾヒドラジド (510 mg , 1 . 95 mmol) および 1 , 1 , 1 - トリエトキシエタン (1 . 14 ml , 6 . 23 mmol) の混合物を、150 で3時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗物質を酢酸エチルに再溶解し、4 % N a H C O ₃ 溶液、水および塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た (収率 92 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 287 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 2 5 5 】

D . 2 - メチル - 5 - (3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

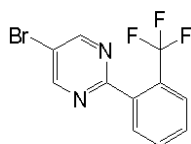
2 - (3 - ヨードフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾールから出発して、中間体 25 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 62 %) 。

¹H NMR (300 MHz , C D C l ₃) ppm 1.4 (s , 12 H) 2.6 (s , 3 H) 7.5 (t , J = 7.7 Hz , 1 H) 8.0 (t , J = 7.4 Hz , 1 H) 8.2 (m , 1 H) 8.4 (s , 1 H)

【 0 2 5 6 】

中間体 74

【 化 9 9 】



5 - ブロモ - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン

5 - ブロモ - 2 - ヨードピリミジンおよび 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸から出発して、中間体 21 に記載の方法に従って得た (収率 52 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 303 [(M + 1) ⁺ , 100] , 305 [(M + 1) ⁺ , 97] .

【 0 2 5 7 】

実施例

実施例 1

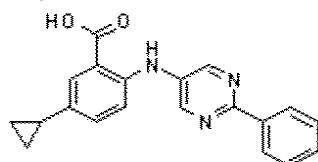
10

20

30

40

【化 1 0 0】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニルピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

シュレンク管中、DME (5 mL) 中、中間体 8 (0 . 2 0 g、1 . 1 5 mmol)、中間体 2 1 (0 . 3 0、1 . 1 5 mmol)、炭酸カリウム (1 . 7 2 mmol、0 . 2 3 8 g)、Cu₂O (0 . 0 6 mmol、0 . 0 0 8 g) および Cu (0 . 1 1 mmol、0 . 0 0 7 g) の混合物を、1 3 0 で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO₂ のクロマトグラフィーにより CH₂Cl₂ / MeOH 混合物で溶出して精製し、0 . 1 2 0 g (収率 5 7 %) の予期化合物を得た。

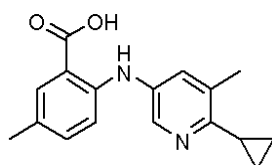
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.6 (s, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.3 (d, J = 8.2 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (m, 1 H) 8.3 (d, J = 7.0 Hz, 2 H) 8.5 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.4 (s, 1 H) 13.3 (m, 1 H) .

ESI / MS (m / e, %) : 332 [(M + 1) ⁺, 100]

【 0 2 5 8 】

実施例 2

【化 1 0 1】



2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

シュレンク管中、トルエン / 水 2 0 : 1 (2 5 mL) 混合物中、中間体 1 6 (1 . 3 3 mmol、0 . 5 0 2 g)、シクロプロピルボロン酸 (1 . 8 3 mmol、0 . 1 5 7 g)、K₃PO₄ (4 . 5 2 mmol、0 . 9 6 0 g)、PCy₃ (0 . 1 4 mmol、0 . 0 4 0 g) および Pd (AcO)₂ (0 . 0 7 mmol、0 . 0 1 5 g) の混合物を、1 1 0 で 7 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。粗混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去して、0 . 5 1 4 g (収率 8 3 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m / e, %) : 339 [(M + 1) ⁺, 100]

【 0 2 5 9 】

B . 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

TFA (5 mL) 中、tert - ブチル 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (1 . 5 2 mmol、0 . 5 1 4 g) の溶液を、室温で 3 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物を逆相クロマトグラフィーにより 3 0 % ないし 1 0 0 % (水 - ACN) 勾配を用いて精製し、0 . 1 5 0 g (収率 3 5 %) の予期生成物を得た。

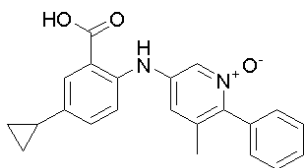
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.75 - 1.06 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.22 (s, 3 H), 2.37 (s, 3H,) 7.03 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.40 (s, 1 H), 7.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H,) 9.35 (s, 1H) .

ESI / MS (m/e , %): 283 [(M+1)⁺, 100]

【0260】

実施例 3

【化102】



10

5 - (2 - カルボキシ - 4 - シクロプロピルフェニルアミノ) - 3 - メチル - 2 - フェニルピリジン 1 - オキシド

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (2 . 5 mL) 中、中間体 9 (0 . 6 7 mmol、0 . 1 5 0 g)、中間体 2 (0 . 6 7 mmol、0 . 1 2 3 g)、 Cs_2CO_3 (0 . 9 4 mmol、0 . 3 g)、キサントホス (0 . 1 3 mmol、0 . 0 7 7 g) および $Pd_2(dba)_3$ (0 . 0 7 mmol、0 . 0 6 1 g) の混合物を、110 で 12 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を蒸発させ、0 . 2 4 5 g (収率 9 9 %) の予期生成物を得た。

20

ESI / MS (m/e , %): 373 [(M+1)⁺, 100].

【0261】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、エタノール (5 mL) 中に溶解し、2 N NaOH 水溶液 (0 . 6 7 mL) を添加した。混合物を 60 で 2 時間加熱し、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水に懸濁した。pH を 6 . 5 に合わせ、 $CHCl_3$ で抽出した。粗混合物を SCX カートリッジにより MeOH / NH_3 10 : 1 で溶出して精製し、0 . 0 7 0 g (収率 2 9 %) の予期生成物を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm: 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 - 7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

30

ESI / MS (m/e , %): 345 [(M+1)⁺, 100].

【0262】

C . 5 - (2 - カルボキシ - 4 - シクロプロピルフェニルアミノ) - 3 - メチル - 2 - フェニルピリジン 1 - オキシド

ジクロロメタン 4 mL 中、5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 (0 . 2 9 mmol、0 . 1 g) の攪拌溶液に、0 にて、アルゴン雰囲気下、mCPBA を少しずつ添加した。添加後、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体残渣を水 / 酢酸エチル混合物に練和した。固体を濾取し、0 . 0 3 5 g (収率 3 3 %) の予期生成物を得た。

40

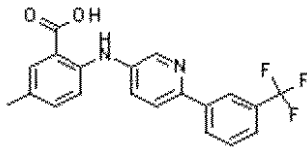
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) ppm: 0.62 (d, 2H), 0.92 (d, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.46 (s, 3H), 7.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 361 [(M+1)⁺, 100].

【0263】

実施例 4

【化 1 0 3】



5 - メチル - 2 - (6 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

シュレンク管中、ジオキサン / 水 3 : 1 (4 mL) 中、中間体 1 3 (0 . 5 7 mmol、0 . 1 5 0 g)、3 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0 . 6 3 mmol、0 . 1 1 9 g)、炭酸セシウム (1 . 7 1 mmol、0 . 5 5 8 g) および $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 . 0 0 6 mmol、0 . 0 4 7 g) の混合物を、120 で一晩、アルゴン雰囲気化で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を、 SiO_2 のクロマトグラフィーにより CH_2Cl_2 / MeOH 混合物で溶出して精製し、0 . 1 2 0 g (収率 5 6 %) の予期化合物を得た。

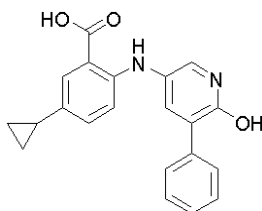
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.27 (s, 3H), 7.31 - 7.33 (m, 3H), 7.73 - 7.76 (m, 4H), 8.04 - 8.22 (m, 1H), 8.33 - 8.38 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 373 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 6 4 】

実施例 5

【化 1 0 4】



5 - シクロプロピル - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

中間体 9 (0 . 7 8 mmol、0 . 1 7 5 g) および中間体 2 6 (0 . 7 8 mmol、0 . 2 1 5 g) から出発して、実施例 3 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 5 g、収率 4 2 %)。

ESI / MS (m / e, %): 437 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 6 5 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

TFA (1 . 3 mL) 中、メチル 2 - (6 - (ベンジルオキシ) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート (0 . 3 4 mmol、0 . 1 5 5 g) の溶液を、45 で30分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗混合物をエタノール (2 mL) 中に溶解し、2 N NaOH 水溶液を添加し、室温で16時間撹拌した。溶媒を除去し、粗物質を2 N HCl 水溶液で中和し、 CHCl_3 で抽出した。粗混合物を、SCX カートリッジを通すイオン交換クロマトグラフィーにより、0 . 0 6 0 g (収率 5 0 %) 得た。

ESI / MS (m / e, %): 347 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 2 6 6 】

実施例 6

10

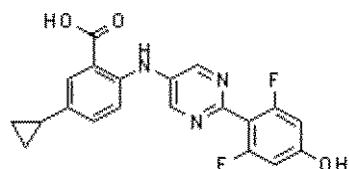
20

30

40

50

【化 1 0 5】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 8 (0 . 4 9 1 g、2 . 7 7 mmol) および中間体 2 2 (2 . 5 mmol、0 . 8 1 7 g) から出発して、実施例 1 に記載の方法に従って得た (0 . 5 2 g、収率 5 1 %)。

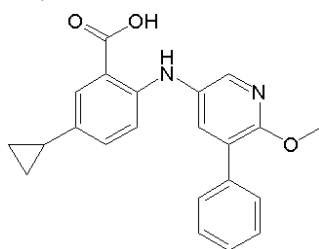
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 6.6 (d, $J=9.4$ Hz, 2 H) 7.1 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 10.9 (s, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 384 [($M+1$)⁺, 100]

【 0 2 6 7】

実施例 7

【化 1 0 6】



5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (3 mL) 中、中間体 9 (0 . 4 5 mmol、0 . 1 g)、中間体 3 (0 . 4 2 mmol、0 . 0 8 5 g)、 Pd_2dba_3 (0 . 0 4 mmol、0 . 0 4 1 g)、キサントホス (0 . 0 9 mmol、0 . 0 5 2 g) および Cs_2CO_3 (0 . 6 2 mmol、0 . 2 g) の混合物を、アルゴン雰囲気下、120 で 18 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。固体残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール混合物で溶出して精製し、0 . 0 3 5 g の対応するエステル誘導体を得た。

ESI / MS (m/e , %): 389 [($M+1$)⁺, 100].

【 0 2 6 8】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - メトキシ - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、2 . 5 mL のエタノールに溶解し、0 . 1 8 0 mL の 2 N NaOH 水溶液を添加した。混合物を 60 で 2 時間加熱し、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水に懸濁した。pH を 6 . 5 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。粗混合物を、SCX カートリッジにより MeOH / NH_3 10 : 1 で溶出して精製し、0 . 0 2 5 g (収率 7 7 %) の予期生成物を得た。

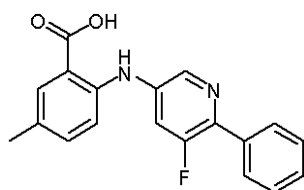
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm: 0.63 (m, 2 H) 0.79 - 1.16 (m, 2 H) 1.64 - 2.09 (m, 1 H) 3.81 - 4.34 (m, 3 H) 6.69 - 7.03 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.21 - 8.01 (m, 7 H) 8.08 (s, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 361 [($M+1$)⁺, 100].

【 0 2 6 9 】

実施例 8

【 化 1 0 7 】



2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
A . t e r t - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ)
- 5 - メチルベンゾエート

10

シュレンク管中、DMF (1 0 mL) 中、中間体 1 9 (0 . 9 9 mmol、0 . 3 3 2 g)、
フェニルボロン酸 (1 . 4 8 mmol、0 . 1 8 0 g)、炭酸カリウム (3 . 1 5 mmol、0 .
4 3 6 g) および Pd (P P h ₃) ₄ (0 . 1 0 mmol、0 . 1 1 4 g) の混合物を、1 2 0
で 5 時間、マイクロ波オーブン中で加熱した。粗混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出
した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗混合物を S i O ₂ の
クロマトグラフィーによりヘキサンおよび酢酸エチルの混合物で溶出して精製し、0 . 3
1 3 g (収率 6 8 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m / e , %) : 384 [(M + 1) ⁺ , 100]

20

【 0 2 7 0 】

B . 2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香
酸

t e r t - ブチル 2 - (5 - フルオロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) -
5 - メチルベンゾエート (0 . 8 3 mmol、0 . 3 1 3 g) の T F A (5 mL) 溶液を、室温
で 3 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物を逆相クロマトグラフィーにより
3 0 % ないし 1 0 0 % (水 - A C N) 勾配を用いて精製し、0 . 1 1 9 g (収率 4 0 %)
の予期生成物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 2.29 (s, 3 H) 7.29 - 7.55 (m, 6 H) 7.64 (d, J
= 13.69 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.88 (d, J = 7.04 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.56 - 9.7
6 (m, 1 H)

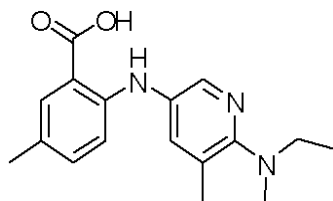
30

ESI / MS (m / e , %) : 323 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 2 7 1 】

実施例 9

【 化 1 0 8 】



40

2 - (6 - (エチル (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 -
メチル安息香酸

乾燥ジオキサン (3 . 5 mL) 中、中間体 1 6 (1 . 0 6 mmol、0 . 4 g) の溶液に、N
- メチルエタンアミン (0 . 1 mL、1 . 1 6 mmol) および K ^t B u O (1 . 6 7 mmol、0
. 1 8 7 g) の溶液を添加した。窒素をバブリングして通した。Pd ₂ (d b a) ₃ (0
. 0 1 mmol、0 . 0 1 g) および 1 , 3 - ビス (2 , 6 - ジイソプロピルフェニル) イミ
ダゾリウムクロリド (0 . 0 3 mmol、0 . 0 1 4 g) を添加し、不活性ガスを再びバブリン
グした。それを、マイクロ波オーブン中、1 2 0 にて 5 時間加熱した。0 . 2 0 7 mL

50

(2.40 mmol) 以上のアミン、560 mg (5.00 mmol) の $K^+ BuO^-$ 、30 mg (0.03 mmol) の $Pd_2(dba)_3$ 、42 mg (0.09 mmol) の 1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリウムクロリドおよび 1 mL 以上の溶媒を添加した。不活性雰囲気を再構築した。それを、マイクロ波オープン中、5 時間以上、上記条件下で加熱した。それを水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した。塩基性水層を pH: 1 - 3 まで酸性化し、それをジエチルエーテルで抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、そして真空下で濃縮した。粗物質をクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン:メタノール 10:0.5) により精製し、0.08 g (収率 2%) の予期化合物を得た。

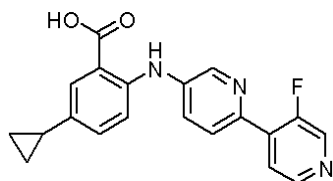
1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm: 1.08 (t, $J=7.19$ Hz, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 3.05 (q, $J=7.19$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.40, 1.95$ Hz, 1 H), 7.39 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=1.95$ Hz, 1 H).

ESI/MS (m/e , %): 300 [($M+1$) $^+$, 100]

【0272】

実施例 10

【化109】



5-シクロプロピル-2-(3'-フルオロ-2,4'-ビピリジン-5-イルアミノ)安息香酸

シュレンク管中、DMF (12 mL) 中、中間体 14 (1.66 mmol、0.676 g)、3-フルオロ-4-(トリブチルスタンニル)ピリジン (1.66 mmol、0.642 g)、 $PdCl_2dppf \cdot DCM$ (0.17 mmol、0.136 g) および CuI (0.33 mmol、0.063 g) の混合物を、120 で一晩加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。粗混合物を、エチルエーテルと水の間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0.049 g (収率 9%) の予期生成物を得た。

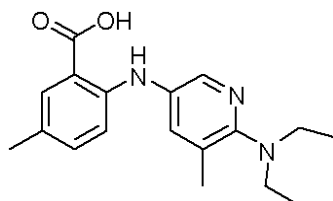
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 0.6 (m, 2 H), 0.9 (m, 2 H), 1.9 (m, 1 H), 7.2 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H), 7.4 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.7 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.8 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 1 H), 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 8.0 (dd, $J=6.7, 5.1$ Hz, 1 H), 8.5 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 8.6 (m, 2 H), 9.6 (m, 1 H).

ESI/MS (m/e , %): 350 [($M+1$) $^+$, 100].

【0273】

実施例 11

【化110】



2-(6-(ジエチルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

中間体 16 (400 mg、1.06 mmol) およびジエチルアミン (0.12 mL、1.17 mmol) から出発して、実施例 9 に記載の方法に従って得た。精製後、0.040 g (収率

10%)の予期生成物を得た。

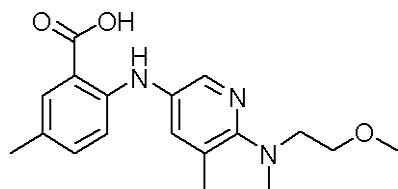
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 1.00 (t, $J=7.03$ Hz, 6 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 3.11 (q, $J=7.03$ Hz, 4 H), 6.93 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 1 H), 7.44 (d, $J=2.00$ Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=2.73$ Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 12.98 (s, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 314 [($M+1$)⁺, 100].

【0274】

実施例 12

【化111】



10

2 - (6 - ((2 - メトキシエチル) (メチル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 16 (400 mg, 1.06 mmol) および 2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン (0.14 mL, 1.51 mmol) から出発して、実施例 9 に記載の方法に従って得た。精製後、0.040 g (収率 10%) の予期生成物を得た。

20

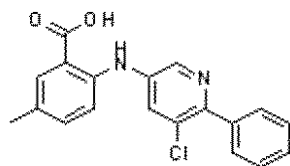
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 2.21 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 3.07 - 3.27 (m, 5 H), 3.51 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H), 6.90 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.06 - 7.24 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.87 - 8.19 (m, 1 H), 8.73 - 10.03 (m, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 330 [($M+1$)⁺, 100].

【0275】

実施例 13

【化112】



30

2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A. tert - ブチル 2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

0.230 g (0.58 mmol) の中間体 20 A および 0.106 g (0.87 mmol) のフェニルボロン酸から出発して、実施例 8 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.005 g, 収率 3%)。

40

ESI / MS (m/e , %): 395 [($M-1$)⁺, 100]

【0276】

B. 2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

1 mL の TFA 中、0.006 g (0.02 mmol) の tert - ブチル 2 - (5 - クロロ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエートから出発して、実施例 8 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.005 g, 収率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm: 2.20 (s, 3 H), 7.02 - 7.54 (m, 7 H), 7.63 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=17.22$ Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

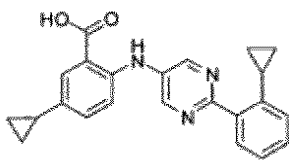
ESI / MS (m/e , %): 337 [($M-1$)⁻, 100]

【0277】

50

実施例 14

【化 1 1 3】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 5 - イル
アミノ) 安息香酸

10

A . メチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シ
クロプロピルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (4 mL) 中、メチル 2 - アミノ - 5 - シクロプロピルベ
ンゾエート (中間体 8 (工程 A) に記載) (0 . 7 5 mmol、0 . 1 6 5 g)、中間体 2 3
(5 - ブロモ - 2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン) (0 . 7 5 mmol、0 . 2 0 2 g)、
C s ₂ C O ₃ (1 . 0 6 mmol、0 . 3 4 5 g)、キサントホス (0 . 1 5 mmol、0 .
0 8 9 g) および P d ₂ (d b a) ₃ (0 . 0 8 mmol、0 . 0 7 4 g) の混合物を、1 1 0
で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。セライトで濾過後、溶媒を蒸発させて、粗
混合物を S i O ₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチルで溶出して精製し、
0 . 2 1 0 g (収率 7 2 %) の対応するエステル誘導体を得た。

20

ESI / MS (m / e , %) : 380 [(M + 1) ⁺ , 100] , 382 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 2 7 8 】

B . 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロ
ピル安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、メタノール (3 mL) に溶解し、2 N N a O H 水溶液 (1 mL) を添加した。混合物を 6 0 で 2 時間加熱し、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水に懸濁した。p H を 6 . 5 に合わせ、C H C l ₃ で抽出した。粗混合物を S i O ₂ のクロマトグラフィーにより D C M / 2 % M e O H で溶出して精製し、0 . 1 7 0 g (収率 8 1 %) の予期生成物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm: 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (d, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.0 (m, 2 H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H).

30

ESI / MS (m / e , %) : 366 [(M + 1) ⁺ , 100] , 368 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 2 7 9 】

C . 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - シクロプロピルフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

シュレンク管中、トルエン / 水 6 : 1 (6 mL) の混合物中、2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸 (0 . 5 5 mmol、0 . 2 0 0 g)、シクロプロピルボロン酸 (0 . 7 1 mmol、0 . 0 6 1 g)、K ₃ P O ₄ (1 . 8 6 mmol、0 . 3 9 5 g)、P C y ₃ (0 . 0 5 mmol、0 . 0 1 5 g) および P d (A c O) ₂ (0 . 0 3 mmol、0 . 0 0 6 g) の混合物を、1 1 0 で 7 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。粗混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗混合物を、逆相クロマトグラフィーにより 1 0 0 % 水ないし 1 0 0 % M e O H / A c N 1 : 1 の勾配で溶出して精製し、0 . 0 1 6 g 得た (収率 7 1 %) 。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.6 (m, 4 H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 7.0 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (m, J = 2.0 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

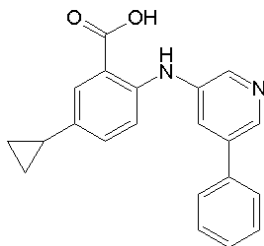
ESI / MS (m / e , %) : 372 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 0 】

50

実施例 15

【化 1 1 4】



10

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 9 (0 . 2 9 mmol、0 . 0 6 6 g) および中間体 4 (0 . 2 9 mmol、0 . 0 5 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 8 4 g、収率 7 9 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 359 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 1 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

0 . 0 8 4 g のエチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 7 g、収率 8 7 %)。

20

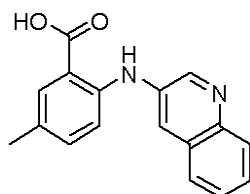
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.58 (m, 2 H) 0.76 - 0.99 (m, 2 H) 1.76 - 2.06 (m, 1 H) 6.92 - 8.09 (m, 9 H) 8.22 - 8.68 (m, 2 H) .

ESI / MS (m / e , %) : 331 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 2 】

実施例 16

【化 1 1 5】



30

5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

エチル 2 - アミノ - 5 - メチルベンゾエート (0 . 3 9 5 g、2 . 2 0 mmol) および 3 - プロモキノリン (0 . 4 6 g、2 . 2 0 mmol) から出発して、実施例 14 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 8 4 5 g、収率 9 7 %)。

40

ESI / MS (m / e , %) : 307 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 3 】

B . 5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0 . 8 4 5 g、2 . 1 mmol) から出発して、実施例 14 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 5 4 2 g、収率 8 6 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 2.3 (s, 3H), 7.3 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.8 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.7 (s, 1H), 13.2 (s, 1 H) .

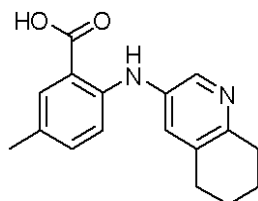
ESI / MS (m / e , %) : 279 [(M + 1) ⁺ , 100] .

50

【 0 2 8 4 】

実施例 1 7

【 化 1 1 6 】



10

5 - メチル - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
5 - メチル - 2 - (キノリン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 (実施例 1 6) (1 . 0 8 mmol、0 . 3 0 g) の T F A (2 . 5 mL) 溶液を、圧力 (5 8 p s i) 下、全ての出発物質がなくなるまで触媒として P t O ₂ (0 . 1 1 mmol、0 . 0 2 8 g) を用いて水素化した。その後、反応混合物を濾過し、濃縮し、水に再溶解した。p H を 2 N N a O H の添加により 4 - 5 に合わせ、固体を形成させた。形成したこの黄色固体が所望の化合物である (0 . 2 4 9 mg、収率 7 9 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 1.8 (m, 4H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.9 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.4 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.4 (s, 1 H), 13.3 (s, 1 H) .

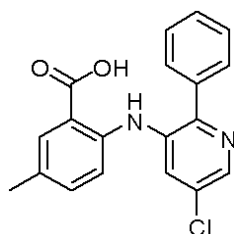
20

ESI / MS (m / e, %): 283 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0 2 8 5 】

実施例 1 8

【 化 1 1 7 】



30

2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
A . t e r t - ブチル 2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 2 0 B (0 . 5 8 mmol、0 . 2 3 0 g) およびフェニルボロン酸 (0 . 8 7 mmol、0 . 1 0 6 g) から出発して、実施例 8 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 0 8 g、収率 3 %)。

ESI / MS (m / e, %): 395 [(M + 1) ⁺, 100]

【 0 2 8 6 】

40

B . 2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
t e r t - ブチル 2 - (5 - クロロ - 2 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 1 7 mmol、0 . 0 6 8 g) から出発して、実施例 8 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 2 5 g、収率 3 4 %)。

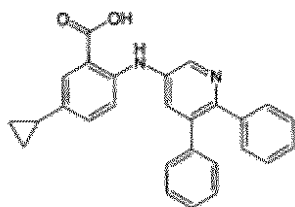
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 2.20 (s, 3H), 7.19 - 7.71 (m, 8H), 7.88 (s, 1 H), 8.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1 H) .

ESI / MS (m / e, %): 339 [(M + 1) ⁺, 100]

【 0 2 8 7 】

実施例 1 9

【化 1 1 8】



5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

10

中間体 9 (0 . 7 1 mmol、0 . 1 6 g) および中間体 5 (0 . 5 5 mmol、0 . 1 3 5 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 9 g、収率 3 8 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 435 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 8 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

0 . 0 9 0 g (0 . 2 1 mmol) のエチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 , 6 - ジフェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 3 5 g、収率 4 2 %)。

20

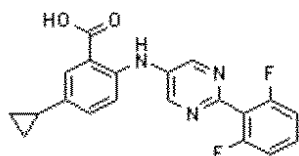
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.65 (d, 2 H) 0.90 (d, 2 H) 1.75 - 1.99 (m, 1 H) 7.06 - 7.41 (m, 12 H) 7.61 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) .

ESI / MS (m / e , %) : 407 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 8 9 】

実施例 2 0

【化 1 1 9】



30

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

シュレンク管中、ジオキサン (3 0 mL) 中、中間体 8 (0 . 9 0 g、5 . 7 7 mmol) および中間体 2 4 (1 . 3 8 g、5 . 0 9 mmol)、Cs₂CO₃ (1 2 . 1 8 mmol、3 . 9 7 g)、キサントホス (1 . 0 2 mmol、0 . 5 9 g) および Pd₂(dba)₃ (0 . 5 1 mmol、0 . 4 7 g) の混合物を、1 1 0 で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を酢水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を除去した。粗混合物を DCM に練和し、1 . 1 4 5 g (収率 6 1 %) の予期生成物を得た。

40

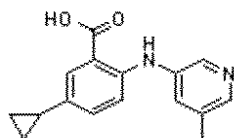
¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.6 (m, 2H) 0.9 (m, 2H) 1.9 (m, 1H) 7.2 (m, 3 H) 7.4 (m, 1H) 7.6 (m, 1H) 7.7 (d, J = 2.3 Hz, 1H) 8.8 (s, 2H) 9.5 (s, 1H) 13.3 (s, 1H) .

ESI / MS (m / e , %) : 368 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 0 】

実施例 2 1

【化 1 2 0】



5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 9 (0 . 8 9 mmol、0 . 2 g) および 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (0 . 8 9 mmol、0 . 0 9 6 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 1 g、収率 4 2 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 297 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 1】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、4 mL のエタノールに溶解し、0 . 4 mL の 2 N NaOH 水溶液を添加した。混合物を 2 5 で 1 6 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水に懸濁した。pH を 6 . 5 に合わせ、CHCl₃ で抽出して、0 . 0 6 g (収率 6 0 %) の予期生成物を得た。

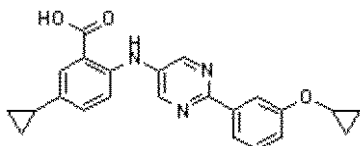
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 0.59 (d, 2H), 0.90 (d, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (s, 1H) .

ESI / MS (m / e , %) : 269 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 2】

実施例 2 2

【化 1 2 1】



2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

A . メチル 2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (7 mL) 中、中間体 1 7 (0 . 3 0 5 g、1 mmol) および中間体 2 5 (0 . 2 6 0 g、1 mmol)、2 M K₂CO₃ (1 . 9 8 mmol、1 mL) および Pd (PPh₃)₄ (0 . 1 mmol、0 . 1 1 4 g) の混合物を、1 1 0 で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗混合物を SiO₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0 . 2 0 5 g (収率 4 9 %) の予期生成物として得た。

ESI / MS (m / e , %) : 402 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 3】

B . 2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

メチル 2 - (2 - (3 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエートから出発して、実施例 2 1 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 3 6 g、収率 6 4 %) 。

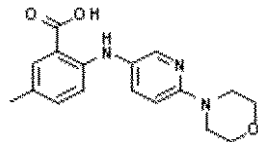
^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm: 0.7 (m, 4H), 0.9 (m, 4H), 1.9 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 7.1 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.2 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.4 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.9 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.8 (m, 2H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 388 [$(M+1)^+$, 100].

【0294】

実施例 23

【化122】



10

5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

エトキシエタノール (1 mL) 中、中間体 15 (0 . 28 mmol、0 . 1 g) の溶液に、モルホリン (0 . 55 mmol、0 . 050 g) を添加した。混合物を、密封管中、130 で 16 時間加熱した。0 . 050 g (0 . 55 mmol) のモルホリンを添加し、混合物を 130 でさらに 24 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を、 SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチルの混合物で溶出して精製し、0 . 056 g (収率 55 %) の予期生成物を得た。

20

ESI / MS (m/e , %): 370 [$(M+1)^+$, 100]

【0295】

B . 5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

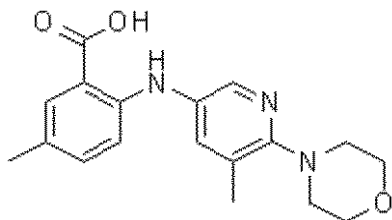
5 - メチル - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート tert - ブチルエステルの TFA 溶液 (0 . 6 mL、7 . 58 mmol) を、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル中に練和した。形成した固体を濾取し、0 . 047 g (収率 73 %) の予期生成物を得た。

ESI / MS (m/e , %): 314 [$(M+1)^+$, 100]

30

実施例 24

【化123】



5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

40

中間体 16 (1 . 06 mmol、0 . 400 g) およびモルホリン (1 . 17 mmol、0 . 102 mL) から出発して、実施例 9 に記載の方法に従って得た (0 . 060 g、収率 17 %)。

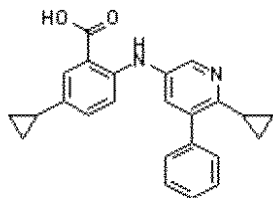
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.99 (m, 4H), 3.54 - 3.91 (m, 4H), 6.93 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.62 - 10.25 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 328 [$(M+1)^+$, 100]

【0296】

実施例 25

【化 1 2 4】



5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

10

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 9 (0 . 1 6 mmol、0 . 0 3 5 g) および中間体 6 (0 . 1 4 mmol、0 . 0 3 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 2 5 g、収率 4 4 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 399 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 7 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - シクロプロピル - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0 . 0 2 5 g、0 . 0 6 mmol) から出発して、実施例 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 0 5 g、収率 2 2 %)。

20

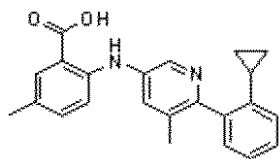
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm: 0.55 - 0.71 (m, 2H), 0.78 - 0.99 (m, 4H), 1.07 - 1.20 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 1H), 1.96 - 2.23 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.33 - 7.56 (m, 6H), 7.78 (s, 1H), 8.28 - 8.57 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 371 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 2 9 8 】

実施例 2 6

【化 1 2 5】



30

2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 6 (0 . 5 3 mmol、0 . 2 0 0 g) および 2 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 7 9 mmol、0 . 1 2 4 g) から出発して、実施例 2 2 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 0 g、収率 9 5 %)。

40

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) ppm: 1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 409 [(M + 1) ⁺ , 96] .

【 0 2 9 9 】

B . tert - ブチル 2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

tert - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 4 9 mmol、0 . 2 0 0 g) およびシクロプロ

50

ピルボロン酸 (1 . 4 7 mmol、 0 . 1 2 6 g) から出発して、実施例 1 4 (工程 C) に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 2 g、収率 6 3 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 409 [(M + 1) ⁺ , 96] .

【 0 3 0 0 】

C . 2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 1 5 0 g、 0 . 3 7 mmol) から出発して、実施例 8 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 1 2 g、収率 1 0 %)。

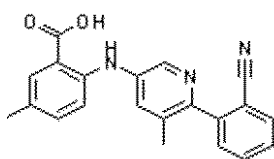
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.59 - 0.68 (m, 2H), 0.78 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 1.47 - 1.60 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 6.91 (d, J = 7.83 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.43, 1.17 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 6.85 Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 3H), 7.58 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.74 Hz, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 359 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 3 0 1 】

実施例 2 7

【 化 1 2 6 】



2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 6 (1 . 0 6 mmol、 0 . 4 0 0 g) および 2 - シアノフェニルボロン酸 (1 . 5 9 mmol、 0 . 2 3 3 g) から出発して、実施例 8 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 6 4 g、収率 3 4 %)。

¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm: 1.29 - 1.70 (s, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.43 - 8.07 (m, 6H), 8.40 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 400 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 3 0 2 】

B . 2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (6 - (2 - シアノフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 1 6 4 g、 mmol) から出発して、実施例 8 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 1 3 g、収率 1 0 %)。

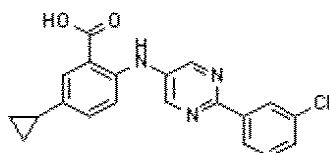
¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm: 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.50 - 7.7 (m, 3H), 7.70 - 7.87 (m, 2H), 7.90 - 8.00 (m, 1H) 8.39 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 344 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 3 0 3 】

実施例 2 8

【 化 1 2 7 】



10

20

30

40

50

2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

A . メチル 2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

中間体 17 (0 . 99 mmol、0 . 300 g) および 3 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 99 mmol、0 . 155 g) から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 433 g、収率 61 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 380 [(M + 1) + , 100] , 368 [(M + 1) + , 35]

【 0304 】

10

B . 2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

メチル 2 - (2 - (3 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート (0 . 433 g、0 . 60 mmol) から出発して、実施例 22 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 217 g、収率 60 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.3 (m, 2H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H) .

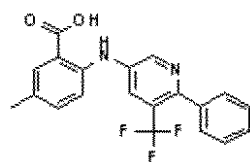
ESI / MS (m / e , %) : 366 [(M + 1) + , 100] , 368 [(M + 1) + , 35]

【 0305 】

実施例 29

20

【 化 128 】



5 - メチル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

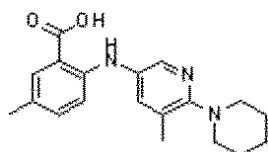
シュレンク管中、DME (2 mL) 中、2 - ブロモ - 5 - メチル安息香酸 (0 . 57 mmol、0 . 120 g)、中間体 1 (1 . 12 mmol、0 . 265 g)、炭酸カリウム (1 . 12 mmol、0 . 153 g)、Cu₂O (0 . 06 mmol、0 . 008 g) および Cu (0 . 06 mmol、0 . 004 g) の混合物を、130 °C で一晩、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO₂ のクロマトグラフィーにより CH₂Cl₂ / MeOH 混合物で溶出して精製し、0 . 120 g (収率 57 %) の予期化合物を得た。

ESI / MS (m / e , %) : 373 [(M + 1) + , 100]

【 0306 】

実施例 30

【 化 129 】



40

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 16 (1 . 06 mmol、0 . 400 g) およびピペリジン (1 . 16 mmol、0 . 115 mL) から出発して、実施例 9 に記載の方法に従って得た (0 . 163 g、収率 47 %)。

50

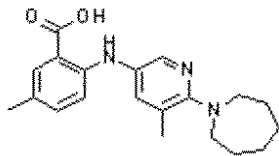
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 1.43 - 1.78 (m, 6H), 2.07 - 2.30 (m, 6H), 2.74 - 3.11 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 8.69$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.69$, 2.15 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 2.73$ Hz, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 326 [$(M+1)^+$, 100]

【0307】

実施例 3 1

【化130】



10

2 - (6 - (アゼパン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 1 6 (1 . 0 6 mmol、0 . 4 0 0 g) およびアゼパン (1 . 1 7 mmol、0 . 1 3 2 g) から出発して、実施例 9 に記載の方法に従って得た (0 . 0 8 9 g、収率 2 1 %)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 1.49 - 1.84 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.00 - 3.63 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.59$, 1.95 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.73$ Hz, 1H), 7.59 - 7.72 (m, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

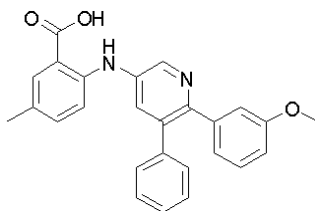
20

ESI / MS (m/e , %): 340 [$(M+1)^+$, 100]

【0308】

実施例 3 2

【化131】



30

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 0 (0 . 8 1 mmol、0 . 1 6 1 g) および中間体 7 (0 . 8 1 mmol、0 . 2 2 3 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 0 0 g、収率 2 9 %)。

ESI / MS (m/e , %): 439 [$(M+1)^+$, 100]

40

【0309】

B . 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 2 3 mmol、0 . 1 0 0 g) から出発して、実施例 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 0 g、収率 6 4 %)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm: 2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 6.76 - 6.84 (m, 3H), 7.09 - 7.14 (t, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 7H), 7.56 - 7.58 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55 - 8.57 (d, 1H), 9.53 (bs, 1H).

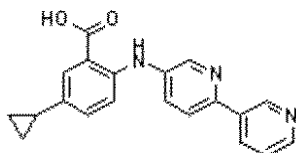
ESI / MS (m/e , %): 411 [$(M+1)^+$, 100]

50

【 0 3 1 0 】

実施例 3 3

【 化 1 3 2 】



2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸 10
 A . メチル 2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾ
 エート

中間体 1 8 (0 . 4 5 mmol、0 . 1 5 5 g) およびピリジン - 3 - イルボロン酸 (0 . 6 7 mmol、0 . 0 8 2 g) から出発して、実施例 2 2 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 7 g、収率 4 9 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 346 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 3 1 1 】

B . 2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸
 メチル 2 - (2 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾ 20
 エート (0 . 0 6 7 g、0 . 1 9 mmol) から出発して、実施例 2 2 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 4 g、収率 7 9 %)。

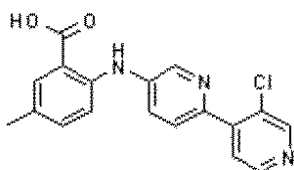
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 0.6 (m, 2H), 0.9 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d , J = 8.7 Hz, 1H), 7.3 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.5 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.7 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.4 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.6 (m, 2H), 9.2 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 13.2 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 332 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0 3 1 2 】

実施例 3 4

【 化 1 3 3 】



2 - (3 ' - クロロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
 A . tert - ブチル 2 - (3 ' - クロロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - 30
 メチルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (4 mL) 中、中間体 1 5 (0 . 7 7 mmol、0 . 2 8 g)、
 3 - クロロ - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (0 . 8 6 mmol、0 . 3 4 5 g)、 40
 PdCl₂ (PPh₃)₂ (0 . 0 8 mmol、0 . 0 5 5 g) および CuI (0 . 1 6 mmol、0 . 0 3 g) の混合物を、120 で 1 8 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を水と酢酸エチルの間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗残渣を SiO₂ のクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール混合物で溶出して精製し、0 . 3 g (収率 9 8 %) の対応するエステル誘導体を得た。

ESI / MS (m / e , %) : 396 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 3 1 3 】

B . 2 - (3 ' - クロロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 50

工程 A で得られた固体残渣を、3 mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 1 時間攪拌し

た。溶媒を蒸発させ、固体残渣をイソプロピル エーテル / ヘキサン混合物と練和した。固体を濾取し、0.16 g (収率 6.2%) の予期生成物を得た。

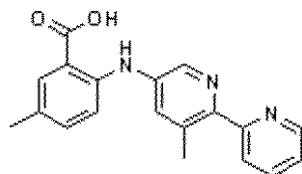
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm: 2.28 (s, 3H), 7.25 - 7.44 (m, 3H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 3H), 8.53 - 8.67 (m, 2H).

ESI / MS (m/e , %): 340 [(M + 1) $^+$, 100].

【0314】

実施例 35

【化134】



10

5 - メチル - 2 - (3 - メチル - 2 , 2 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 16 (1.07 mmol、0.403 g) の DMF (7 mL) 溶液に、2 - (トリブチルスタンニル) ピリジン (1.56 mmol、0.574 g) を添加した。窒素をバブリングし、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.08 mmol、0.091 g) を添加した。それを、マイクロ波オーブン中、120 で 5 時間加熱した。それを、室温まで冷却し、水に注いだ。それを酢酸エチルで抽出し、有機層を水および塩水で洗浄した。それを乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1) により精製して、0.310 g (収率 7.7%) の予期生成物を得た。

20

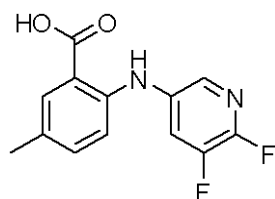
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm: 1.50 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.23 - 7.43 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 1.95$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 3.51$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 5.08$ Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 320 [(M + 1) $^+$, 100]

【0315】

実施例 36

【化135】



30

2 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 11 (0.48 mmol、0.1 g) および 5 - クロロ - 2 , 3 - ジフルオロピリジン (0.48 mmol、0.072 g) から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.13 g、収率 8.4%) 。

40

ESI / MS (m/e , %): 321 [(M + 1) $^+$, 100].

【0316】

B . 2 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、0.78 mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、固体残渣をイソプロピル エーテル / ヘキサン混合物と練和した。固体を濾取し、0.01 g (収率 1.5%) の予期生成物を得た。

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) ppm: 2.32 (s, 3H) 6.86 - 7.15 (m, 1H) 7.37 - 7.68 (m, 1H) 7.88 (s, 2H) 9.22 (s, 1H).

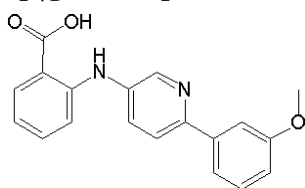
50

ESI / MS (m/e , %): 325 [(M+1)⁺, 100].

【0317】

実施例 37

【化136】



10

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

シュレンク管中、トルエン (4 mL) 中、5 - ブロモ - 2 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン (中間体 27、0.91 mmol、0.23 g)、エチル 2 - アミノベンゾエート (中間体 33、0.91 mmol、0.15 g)、BINAP (0.05 mmol、0.028 g)、Pd₂(dba)₃ (0.05 mmol、0.042 g) および NaO^tBu (1.82 mmol、0.175 g) の混合物を、110 で 12 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、固体残渣を 2 N HCl 水溶液と練和し、CHCl₃ で抽出した。粗混合物を SiO₂ のフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチルの混合物で溶出して精製し、0.078 g (収率 26%) の予期化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.93 (s, 3H), 6.84 - 6.90 (m, 1H), 6.97 - 7.01 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 8.09 - 8.12 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (bs, 1H).

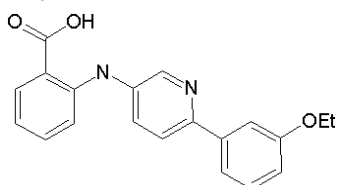
20

ESI / MS (m/e , %): 321 [(M+1)⁺, 100].

【0318】

実施例 38

【化137】



30

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 54 (1.09 mmol、0.180 g) および中間体 28 (1.09 mmol、0.303 g) から出発して、実施例 37 に記載の方法に従って得た (0.070 g、収率 19%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.42 - 1.47 (t, 3H), 4.11 - 4.16 (q, 2H), 6.82 - 6.86 (t, 1H), 6.94 - 6.97 (d, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 8.07 - 8.10 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.72 (bs, 1H).

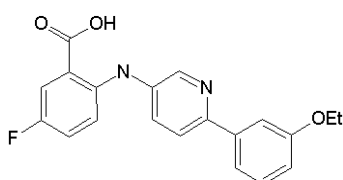
ESI / MS (m/e , %): 335 [(M+1)⁺, 100].

40

【0319】

実施例 39

【化138】



2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - フルオロ安息香酸

50

酸

中間体 5 3 (0 . 5 9 mmol、 0 . 1 0 0 g) および中間体 2 8 (0 . 5 9 mmol、 0 . 1 6 4 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 9 0 g、収率 4 3 %)。

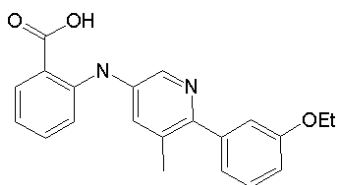
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 1.32 - 1.37 (t, 3H), 4.05 - 4.12 (q, 2H), 6.91 - 6.95 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 3H), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.69 - 7.72 (m, 1H), 7.90 - 7.93 (d, 1H), 8.54 - 8.56 (m, 1H), 9.52 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 353 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 0 】

実施例 4 0

【 化 1 3 9 】



2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 5 4 (0 . 9 1 mmol、 0 . 1 6 5 g) および中間体 2 9 (0 . 9 1 mmol、 0 . 2 6 5 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 5 0 g、収率 2 0 %)。

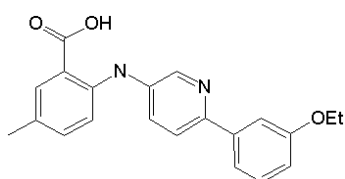
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.40 - 1.44 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.08 - 4.13 (q, 2H), 6.79 - 6.83 (t, 1H), 6.94 - 6.97 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 349 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 1 】

実施例 4 1

【 化 1 4 0 】



2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 5 5 (0 . 8 4 mmol、 0 . 1 5 0 g) および中間体 2 8 (0 . 9 1 mmol、 0 . 2 3 3 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 0 g、収率 5 1 %)。

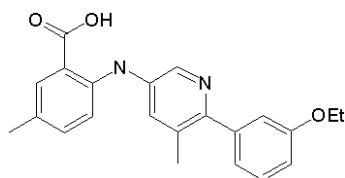
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.45 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 349 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 2 】

実施例 4 2

【 化 1 4 1 】



10

20

30

40

50

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 5 5 (0 . 5 6 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 2 9 (0 . 5 6 mmol、0 . 1 6 3 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 3 6 g、収率 1 8 %)。

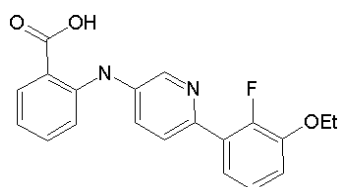
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.38 - 1.43 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.07 - 4.12 (q, 2H), 6.93 - 6.96 (d, 1H), 7.07 - 7.09 (m, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.33 - 7.37 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.10 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 363 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 3 】

実施例 4 3

【 化 1 4 2 】



10

2 - (6 - (3 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 5 4 (0 . 9 1 mmol、0 . 1 6 5 g) および中間体 3 1 (0 . 9 1 mmol、0 . 2 6 9 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 0 g、収率 4 6 %)。

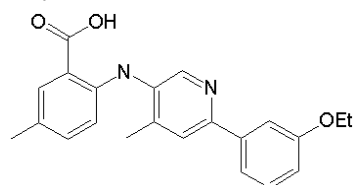
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.49 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.32 - 7.49 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.63 (d, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 353 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 4 】

実施例 4 4

【 化 1 4 3 】



20

30

2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 5 5 (0 . 5 6 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 3 0 (0 . 5 6 mmol、0 . 2 9 2 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 8 g、収率 7 8 %)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.32 - 1.37 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.07 - 4.12 (q, 2H), 6.86 - 6.94 (m, 2H), 7.20 - 7.23 (d, 1H), 7.32 - 7.38 (t, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.47 (bs, 1H).

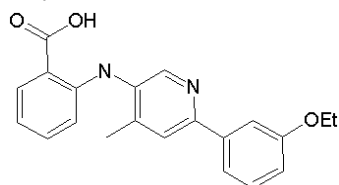
ESI / MS (m / e, %): 363[(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 5 】

実施例 4 5

40

【化 1 4 4】



2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
中間体 5 4 (0 . 6 1 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 3 0 (0 . 6 1 mmol、0 . 1
7 6 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 7 0 g、収率 3 3 %
) 。

10

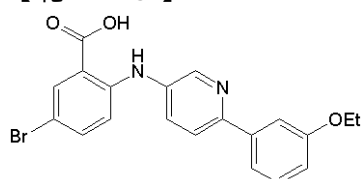
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43 - 1.48 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.12 - 4.19 (q, 2H),
6.77 - 6.82 (t, 1H), 6.89 - 6.97 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.55
- 7.57 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.06 - 8.08 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.31 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 349 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 2 6】

実施例 4 6

【化 1 4 5】



20

5 - ブロモ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
メチル 2 - アミノ - 5 - ブロモベンゾエート (0 . 4 3 mmol、0 . 1 0 0 g) および中
間体 2 8 (0 . 4 3 mmol、0 . 1 2 1 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従っ
て得た (0 . 0 7 2 g、収率 4 0 %) 。

^1H NMR (300 MHz, MeOD): 1.30 - 1.34 (t, 3H), 3.98 - 4.05 (q, 2H), 6.84 - 6.87 (m,
1H), 7.12 - 7.15 (d, 1H), 7.13 - 7.26 (t, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.68 - 7.73 (m
2H), 8.00 - 8.02 (m, 1H), 8.39 (s, 1H).

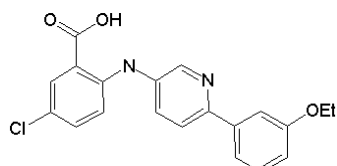
30

ESI / MS (m / e, %): 413 [(M + 1)⁺, 100]; 415 [(M + 1)⁺, 97.4].

【 0 3 2 7】

実施例 4 7

【化 1 4 6】



40

5 - クロロ - 2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
メチル 2 - アミノ - 5 - クロロベンゾエート (0 . 5 4 mmol、0 . 1 0 0 g) および中
間体 2 8 (0 . 5 4 mmol、0 . 1 5 0 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従っ
て得た (0 . 0 8 1 g、収率 4 1 %) 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 1.32 - 1.37 (t, 3H), 4.05 - 4.13 (q, 2H), 6.93 - 6.9
6 (d, 1H), 7.26 - 7.28 (d, 1H), 7.33 - 7.39 (t, 1H), 7.44 - 7.47 (d, 1H), 7.59 - 7.6
1 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.93 - 7.96 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9
.71 (bs, 1H).

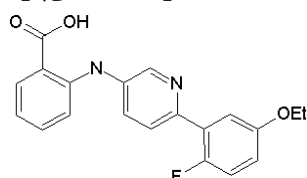
ESI / MS (m / e, %): [369 (M + 1)⁺, 100; 371(M + 1)⁺, 32].

50

【 0 3 2 8 】

実施例 4 8

【 化 1 4 7 】



2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 10

中間体 5 4 (0 . 6 1 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 3 2 (0 . 6 1 mmol、0 . 1 7 9 g) から出発して、実施例 3 7 に記載の方法に従って得た (0 . 0 4 0 g、収率 1 9 %)。

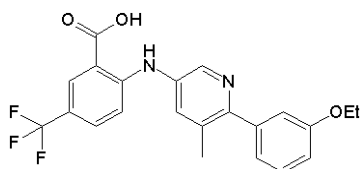
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.43 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.82 - 6.90 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 353 [(M+1)⁺, 100].

【 0 3 2 9 】

実施例 4 9

【 化 1 4 8 】



2 - (6 - (3 - エトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

シュレンク管中、トルエン (4 mL) 中、中間体 2 9 (0 . 6 6 mmol、0 . 1 9 4 g)、
中間体 5 9 (0 . 6 6 mmol、0 . 1 5 5 g)、B I N A P (0 . 0 7 mmol、0 . 0 4 1 g)、
Pd₂ (d b a)₃ (0 . 0 3 mmol、0 . 0 3 0 g) および Na O^t B u (1 . 6 6 mmol、
0 . 1 5 9 g) の混合物を、1 1 0 で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒
を蒸発させ、固体残渣を 2 N H C l 水溶液で練和し、C H C l₃ で抽出した。粗混合物
をエタノール (3 mL) に溶解し、0 . 2 mL の 2 N N a O H 水溶液を添加し、室温で一晩
攪拌した。固体残渣を水で練和し、2 N H C l 水溶液で中和し、C H C l₃ で抽出した。
粗混合物を S i O₂ のフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合
物で溶出して精製し、0 . 0 6 1 g (収率 2 1 %) の予期化合物を得た。

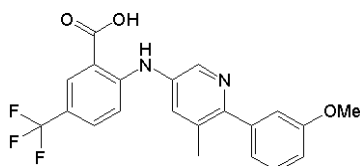
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 1.31 - 1.35 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.02 - 4.06 (q, 2H), 6.91 - 6.94 (d, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.48 - 7.50 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.42 (bs, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 417 [(M+1)⁺, 100].

【 0 3 3 0 】

実施例 5 0

【 化 1 4 9 】



2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

中間体 5 9 (0 . 4 3 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 3 3 (0 . 4 3 mmol、0 . 1 2 g) から出発して、実施例 4 9 に記載の方法に従って得た (0 . 0 5 0 g、収率 2 7 %)

。

^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 2.32 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93 - 6.96 (d, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 2H), 7.32 - 7.35 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.15 (bs, 1H).

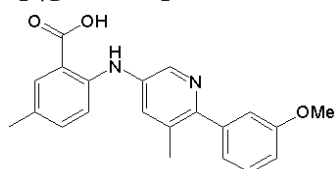
ESI / MS (m / e, %): 403 [(M + 1)⁺, 100].

10

【 0 3 3 1 】

実施例 5 1

【 化 1 5 0 】



2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

20

シュレンク管中、トルエン (2 0 mL) 中、中間体 3 3 (2 . 5 5 mmol、0 . 7 1 g)、中間体 5 5 (2 . 5 7 mmol、0 . 4 6 g)、B I N A P (0 . 2 5 mmol、0 . 1 5 8 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0 . 1 3 mmol、0 . 1 1 6 g) および NaO^tBu (6 . 3 5 mmol、0 . 6 1 0 g) の混合物を、1 1 0 で 1 2 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、固体残渣を水に懸濁し、pH を 6 . 5 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。粗混合物を SiO_2 のフラッシュクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0 . 5 8 0 g (収率 6 5 %) の予期化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

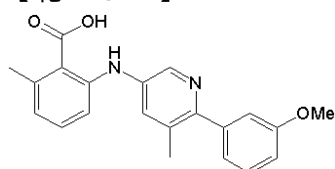
30

ESI / MS (m / e, %): 349 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 3 2 】

実施例 5 2

【 化 1 5 1 】



40

2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - メチル安息香酸

中間体 5 6 (0 . 7 6 mmol、0 . 2 1 2 g) および中間体 3 3 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 3 6 g) から出発して、実施例 5 1 に記載の方法に従って得た (0 . 0 8 5 g、収率 3 2 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 - 6.76 (m, 1H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 7.03 - 7.07 (m, 2H), 7.17 - 7.19 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H).

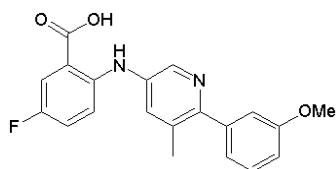
ESI / MS (m / e, %): 349[(M + 1)⁺, 100].

50

【 0 3 3 3 】

実施例 5 3

【 化 1 5 2 】



5 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 10

中間体 5 3 (0 . 5 3 mmol、0 . 1 4 8 g) および中間体 3 3 (0 . 5 3 mmol、0 . 0 9 0 g) から出発して、実施例 5 1 に記載の方法に従って得た (0 . 0 4 3 g、収率 2 2 %)。

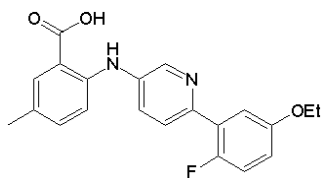
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.05 - 7.10 (m, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.62 - 7.65 (d, 1H), 8.38 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 353 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 3 3 4 】

実施例 5 4

【 化 1 5 3 】



2 - (6 - (5 - エトキシ - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 5 5 (0 . 8 1 mmol、0 . 2 4 0 g) および中間体 3 2 (0 . 8 2 mmol、0 . 1 4 7 g) から出発して、実施例 5 1 に記載の方法に従って得た (0 . 1 1 0 g、収率 3 7 %)。 30

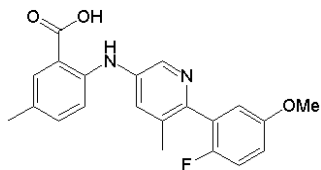
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 1.39 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.12 (q, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.64 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 367 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 3 3 5 】

実施例 5 5

【 化 1 5 4 】



2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

シュレンク管中、4 : 1 ジオキサン / 水混合物 (1 . 5 mL) 中、中間体 6 4 (0 . 1 4 mmol、0 . 0 5 0 g)、2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニルボロン酸 (0 . 1 4 mmol 50

、0.024 g)、 PdCl_2dppf 、 DCM (0.01 mmol、0.012 g) および Cs_2CO_3 (0.43 mmol、0.140 g) の混合物を、110 で12時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。溶媒を蒸発させ、粗混合物を SCX カートリッジにより $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:1 で溶出して精製し、0.048 g の対応するエステル誘導体を得た。
ESI/MS (m/e , %): 395 [($M+1$)⁺, 100].

【0336】

B. 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を、2 mL のエタノールに溶解し、0.150 mL の 2 N NaOH 水溶液を添加した。混合物を 60 で2時間加熱し、溶媒を蒸発させて、得られた固体を水に懸濁した。pH を 6.5 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。粗混合物を SCX カートリッジにより $\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:1 で溶出して精製し、0.030 g (収率 67%) の予期生成物を得た。

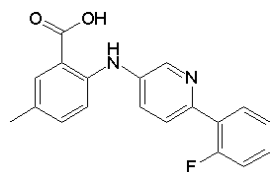
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

ESI/MS (m/e , %): 367 [($M+1$)⁺, 100].

【0337】

実施例 56

【化155】



2 - (6 - (2 - フルオロフェニル)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
中間体 55 (0.85 mmol、0.213 g) および中間体 34 (0.085 mmol、0.140 g) から出発して、実施例 51 に記載の方法に従って得た (0.08 g、収率 28%)。

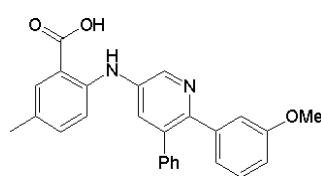
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 2.25 (s, 3H), 7.27 - 7.35 (m, 4H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 3H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 8.58 (s, 1H).

ESI/MS (m/e , %): 323 [($M+1$)⁺, 100].

【0338】

実施例 57

【化156】



2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A. エチル 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

シュレンク管中、ジオキサン (3 mL) 中、中間体 10 (0.81 mmol、0.161 g)、中間体 7 (0.81 mmol、0.223 g)、 Cs_2CO_3 (1.13 mmol、0.369 g)、キサントホス (0.16 mmol、0.094 g) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.08 mmol、0.074 g) の混合物を、110 で12時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。セ

10

20

30

40

50

ライトで濾過後、溶媒を蒸発させ、粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチルで溶出して精製し、 0.100 g (収率 28%) の対応するエステル誘導体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3): $1.41 - 1.46$ (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), $4.35 - 4.42$ (q, 2H), $6.77 - 6.80$ (d, 1H), 6.88 (s, 1H), $6.92 - 6.94$ (d, 1H), $7.11 - 7.14$ (s, 1H), $7.19 - 7.35$ (m, 7H), $7.59 - 7.61$ (d, 1H), 7.83 (s, 1H), $7.61 - 7.63$ (d, 1H), 9.52 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 439 [$(M+1)^+$, 100].

【0339】

B. 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

10

工程 A で得られた固体残渣を、エタノール (5 mL) に溶解し、 2 N NaOH 水溶液 (0.250 mL) を添加した。混合物を 60°C で 2 時間加熱し、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水に懸濁した。pH を 6.5 に合わせ、 CHCl_3 で抽出した。粗混合物を SiO_2 のクロマトグラフィーにより $\text{DCM} / 2\% \text{ MeOH}$ で溶出して精製し、 0.060 g (収率 63%) の予期生成物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 2.24 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), $6.75 - 6.84$ (m, 2H), $7.09 - 7.15$ (t, 1H), $7.20 - 7.24$ (m, 3H), $7.32 - 7.38$ (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H).

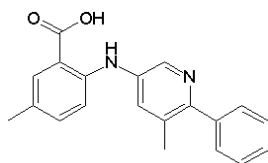
ESI / MS (m/e , %): 411 [$(M+1)^+$, 100].

20

【0340】

実施例 58

【化157】



5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

30

A. エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 10 (5.03 mmol , 1 g) および中間体 2 (5.05 mmol , 0.93 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (1 g , 収率 57%)。

ESI / MS (m/e , %): 347 [$(M+1)^+$, 100].

【0341】

B. 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (1 g , 3.18 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.51 g , 収率 52%)。

40

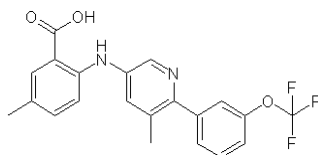
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3): 2.27 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), $7.39 - 7.56$ (m, 6H), 7.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 319 [$(M+1)^+$, 100].

【0342】

実施例 59

【化158】



50

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 10 (0 . 50 mmol、0 . 1 g) および中間体 41 (0 . 50 mmol、0 . 135 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 083 g、収率 38 %)。

ESI / MS (m / e, %): 431 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0343 】

10

B . 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0 . 083 g、0 . 19 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 50 g、収率 64 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 2.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 7.34 (s, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.63 - 7.65 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H) .

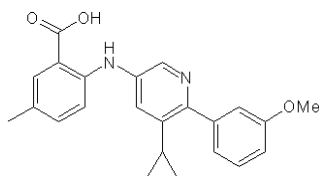
ESI / MS (m / e, %): 403 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0344 】

実施例 60

20

【 化 159 】



2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

30

中間体 10 (0 . 42 mmol、0 . 082 g) および中間体 42 (0 . 42 mmol、0 . 100 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 047 g、収率 27 %)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.68 - 0.73 (m, 2H), 0.93 - 0.98 (m, 2H), 1.42 - 1.46 (t, 3H), 1.99 - 2.07 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.35 - 4.42 (q, 2H), 6.93 - 6.96 (m, 1H), 7.08 - 7.10 (m, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 3H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 1H), 9.38 (s, 1H) .

ESI / MS (m / e, %): 403 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0345 】

40

B . 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (5 - シクロプロピル - 6 - (3 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 047 g、0 . 12 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 32 g、収率 73 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 0.72 - 0.76 (m, 2H), 0.90 - 0.93 (m, 2H), 1.91 - 1.96 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 6.93 - 6.96 (d, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 4H), 7.25 - 7.28 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.45 (bs, 1H) .

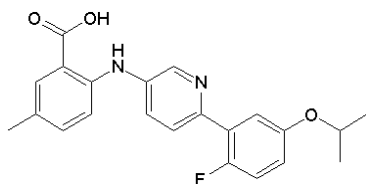
ESI / MS (m / e, %): 375 [(M + 1) ⁺, 100] .

50

【 0 3 4 6 】

実施例 6 1

【 化 1 6 0 】



2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - イソプロポキシフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 10

中間体 5 5 (1 mmol、0 . 1 8 0 g) および中間体 3 5 (1 mmol、0 . 3 1 1 g) から出発して、実施例 5 1 に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 5 g、収率 1 7 %)。

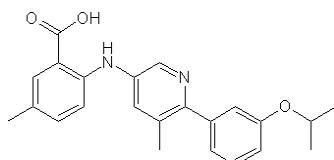
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34 - 1.36 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.55 - 4.64 (m, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (t, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.44 - 7.47 (m, 1H), 7.71 - 7.75 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.62 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 381 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 3 4 7 】

実施例 6 2

【 化 1 6 1 】



2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 30

中間体 1 0 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 8 3 g) および中間体 4 3 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 5 0 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 0 4 g、収率 6 7 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.34 - 1.36 (d, 6H), 1.41 - 1.45 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.34 - 4.41 (q, 2H), 4.57 - 4.65 (m, 1H), 6.89 - 6.92 (d, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 405 (M + 1) $^+$, 100].

【 0 3 4 8 】

B . 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸 40

エチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 2 0 4 g、0 . 5 0 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 4 0 g、収率 7 3 %)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.26 - 1.28 (d, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4 . 60 - 4.68 (m, 1H), 6.89 - 6.93 (d, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 4H), 7 . 56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.52 (bs, 1H).

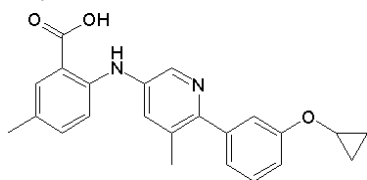
ESI / MS (m / e, %): 377 [(M + 1) $^+$, 100].

【 0 3 4 9 】

実施例 6 3

50

【化 1 6 2】



2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ)
- 5 - メチル安息香酸

A . T e r t - プチル 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 10

D M F (7 mL) 中、中間体 1 6 (0 . 6 6 mmol、0 . 2 5 0 g)、中間体 2 5 (0 . 9 9 mmol、0 . 2 5 7 g)、P d (P P h ₃)₄ (0 . 0 6 mmol、0 . 0 7 5 g) および K₂ C O₃ (2 . 3 2 mmol、0 . 3 2 0 g) の混合物を、1 3 0 °C で 2 時間、マイクロ波オーブン中で加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。粗混合物を S i O₂ のクロマトグラフィーによりヘキサン / 酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0 . 1 1 0 g (収率 9 2 %) の対応するエステル誘導体を得た。

¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆): 0.74 - 0.79 (m, 2 H), 0.79 - 0.86 (m, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 2.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.57 - 3.90 (m, 1H), 6.97 - 7.24 (m, 4H), 7.27 - 7.49 (m, 3H), 7.68 - 7.81 (m, 1H), 8.46 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H). 20

ESI / MS (m / e, %): 431 [(M + 1)⁺, 92].

【 0 3 5 0 】

B . 2 - (6 - (3 - シクロプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

工程 A で得られた固体残渣を 1 . 5 mL のトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 4 5 分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、固体残渣をジエチルエーテル / ヘキサン混合物と練和した。固体を濾取し、0 . 0 9 3 g (収率 7 4 %) の予期生成物を得た。

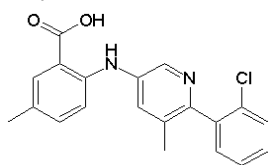
¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆): 0.69 (m, 2H), 0.75 - 0.89 (m, 2 H), 2.29 (s, 3H), 2 . 34 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 7.15 - 7.57 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.55 (s, 1H). 30

ESI / MS (m / e, %): 375 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 5 1 】

実施例 6 4

【化 1 6 3】



2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . T e r t - プチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 6 (0 . 5 3 mmol、0 . 2 0 0 g) および 2 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 7 9 mmol、0 . 1 2 4 g) から出発して、実施例 6 3 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 5 0 g、収率 9 5 %)。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.62 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.90 - 7.59 (m, 7H), 7.74 (m, 1H), 8.45 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 409 [(M + 1)⁺, 96].

【 0 3 5 2 】

B . 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

t e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 1 5 0 g、0 . 3 7 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 8 8 g、収率 5 1 %)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 2.10 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.16 - 7.70 (m, 6H), 7.70 - 7.89 (m, 2H), 8.44 (m, 1H), 9.56 (s, 1H).

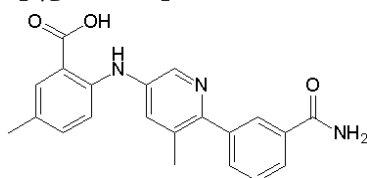
ESI / MS (m / e, %): 353 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 5 3 】

10

実施例 6 5

【 化 1 6 4 】



2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

20

A . エチル 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 0 (0 . 6 0 mmol、0 . 1 2 0 g) および中間体 4 4 (0 . 5 9 mmol、0 . 1 3 5 g) から出発して、実施例 6 3 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 1 0 g、収率 9 1 %)。

ESI / MS (m / e, %): 390 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 5 4 】

B . 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (6 - (3 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 2 3 5 g、0 . 6 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 4 0 g、収率 6 4 %)。

30

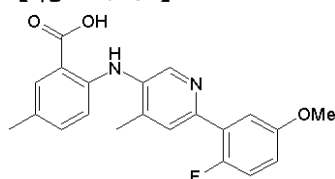
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.43 (m, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 362 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 5 5 】

実施例 6 6

【 化 1 6 5 】



40

2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) - 4 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 0 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 5 0 g) および中間体 4 6 (0 . 7 6 mmol、0 . 1

50

7.5 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.150 g、収率 5.4%)。

ESI/MS (m/e , %): 395 [(M+1)⁺, 100].

【0356】

B. 2-(6-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

エチル 2-(6-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (0.150 g、0.38 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.076 g、収率 5.5%)。

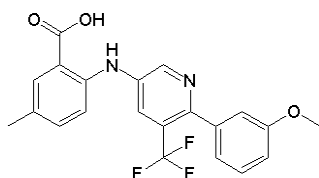
ESI/MS (m/e , %): 367 [(M+1)⁺, 100].

10

【0357】

実施例 67

【化 166】



2-(6-(3-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

20

A. エチル 2-(6-(3-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

中間体 10 (0.29 mmol、0.058 g) および中間体 45 (0.29 mmol、0.078 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.055 g、収率 4.3%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.42 - 1.46 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.36 - 4.43 (q, 2H), 6.97 - 7.00 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 - 7.11 (d, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.88 - 7.90 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

ESI/MS (m/e , %): 431 [(M+1)⁺, 100].

30

【0358】

B. 2-(6-(3-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

エチル 2-(6-(3-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (0.055 g、0.13 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.022 g、収率 4.2%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 2.25 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.96 - 7.01 (m, 3H), 7.20 - 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

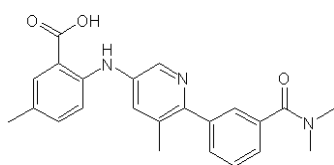
ESI/MS (m/e , %): 403 [(M+1)⁺, 100].

40

【0359】

実施例 68

【化 167】



2-(6-(3-(ジメチルカルバモイル)フェニル)-5-メチルピリジン-3-イル

50

アミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 0 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 5 0 g) および中間体 4 7 (0 . 7 6 mmol、0 . 1 9 5 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 2 5 g、収率 4 0 %)。

ESI / MS (m / e, %): 418 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0 3 6 0 】

B . 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

10

エチル 2 - (6 - (3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 1 2 5 g、0 . 3 0 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 0 g、収率 5 0 %)。

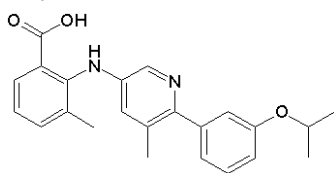
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 7.20 - 7.28 (m, 3H), 7.46 - 7.60 (m, 4H), 7.78 (m, 1H), 8.52 (m, 1H) .

ESI / MS (m / e, %): 390 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0 3 6 1 】

実施例 6 9

【 化 1 6 8 】



20

2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - メチル安息香酸

A . T e r t - ブチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - メチルベンゾエート

中間体 6 2 (0 . 6 2 mmol、0 . 1 9 7 g) および中間体 4 3 (0 . 6 2 mmol、0 . 1 5 0 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 5 g、収率 9 4 %)。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.31 (d, 3 H), 1.34 (d, 3 H), 1.56 (s, 9 H), 2.12 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 4.33 - 4.71 (m, 1 H), 6.65 - 6.91 (m, 2 H), 6.98 - 7.13 (m, 3 H), 7.27 - 7.41 (m, 2 H), 7.82 (dd, J = 7.81 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 2.73 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H) .

ESI / MS (m / e, %): 433 [(M + 1) ⁺, 90] .

【 0 3 6 2 】

B . 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - メチル安息香酸

40

t e r t - ブチル 2 - (6 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - メチルベンゾエート (0 . 2 5 g、0 . 6 5 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 9 2 g、収率 2 8 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 1.28 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 4.53 - 4.78 (m, 1 H), 6.93 - 7.14 (m, 3 H), 7.19 (s, 1 H), 7.32 (t, J = 7.44 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 7.44 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H) .

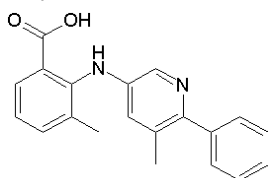
ESI / MS (m / e, %): 377 [(M + 1) ⁺, 100] .

【 0 3 6 3 】

実施例 7 0

50

【化 1 6 9】



3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . T e r t - ブチル 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

10

中間体 6 2 (0 . 8 2 mmol、0 . 2 6 0 g) および中間体 2 (0 . 8 1 mmol、0 . 1 5 0 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 8 0 g、収率 9 0 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.58 (s, 9H), 2.14 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 6.84 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 6.97 - 7.15 (m, $J=7.61$, 7.61 Hz, 1H), 7.28 - 7.58 (m, 6H), 7.86 (m, 1H), 8.06 (d, $J=2.73$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 375 [(M+1) $^+$, 90].

【 0 3 6 4】

B . 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

t e r t - ブチル 3 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0 . 2 5 g、0 . 6 7 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 2 0 g、収率 4 2 %)。

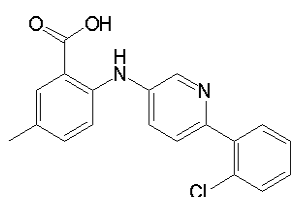
20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.19 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.31 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 6H), 7.77 (d, $J=6.65$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.74$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H).

【 0 3 6 5】

実施例 7 1

【化 1 7 0】



30

2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . T e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 5 (0 . 2 5 mmol、0 . 0 9 0 g) および 2 - クロロフェニルボロン酸 (0 . 3 7 mmol、0 . 0 5 8 g) から出発して、実施例 6 3 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 4 3 g、収率 4 3 %)。

40

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.62 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 3H), 7.46 - 7.49 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 395 [(M+1) $^+$, 100].

【 0 3 6 6】

B . 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

t e r t - ブチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 0 4 2 g、0 . 1 1 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 2 0 g、収率 5 4 %)。

50

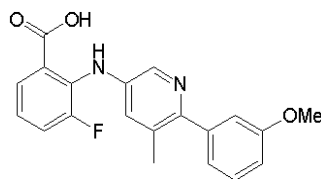
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): 2.27 (s, 3H), 7.30 - 7.32 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.56 - 7.64 (m, 3H), 7.73 - 7.75 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.56 - 8.58 (d, 1H), 9.58 (bs, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 339 [(M + 1) $^+$, 100].

【0367】

実施例 7 2

【化 1 7 1】



10

3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . T e r t - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 6 3 (0 . 9 1 mmol、0 . 2 5 0 g) および中間体 4 8 (0 . 9 1 mmol、0 . 1 9 5 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 3 1 0 g、収率 8 0 %) 。

20

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.60 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 - 7.38 (m, 7H), 7.78 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H), 8.06 - 8.45 (m, 1H), 9.05 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 409 [(M + 1) $^+$, 97].

【0368】

B . 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

t e r t - ブチル 3 - フルオロ - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0 . 3 0 0 g、0 . 7 3 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 2 5 8 g、収率 7 4 %) 。

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 2.31 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.93 - 7.69 (m, 7H,) 7.81 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

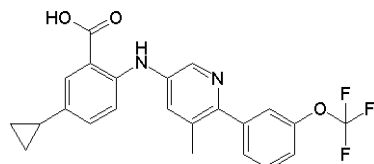
30

ESI / MS (m/e , %): 353 [(M + 1) $^+$, 100].

【0369】

実施例 7 3

【化 1 7 2】



40

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 9 (0 . 6 7 mmol、0 . 1 5 0 g) および中間体 4 1 (0 . 6 7 mmol、0 . 1 7 9 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 3 0 0 g、収率 9 9 %) 。

ESI / MS (m/e , %): 457 [(M + 1) $^+$, 100].

【0370】

50

B. 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0.125 g, 0.30 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.300 g、収率 68 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.63 (qd, 2H), 0.90 (qd, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 7.12 (dd, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 3H), 7.76 (m, 1H), 8.46 (m, 1H).

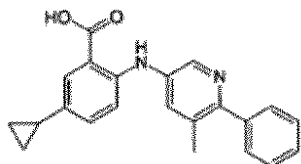
ESI / MS (m/e, %): 429 [(M+1)⁺, 100].

10

【 0 3 7 1 】

実施例 74

【 化 1 7 3 】



5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

20

A. エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 9 (0.67 mmol、0.150 g) および中間体 2 (0.67 mmol、0.123 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.245 g、収率 99 %)。

ESI / MS (m/e, %): 373 [(M+1)⁺, 100].

【 0 3 7 2 】

B. 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

30

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - フェニルピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート (0.245 g、0.67 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.070 g、収率 29 %)。

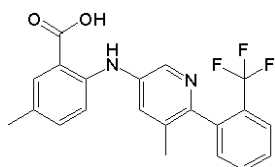
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 0.63 (q, 2H), 0.90 (q, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 7.12 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.38 - 7.58 (m, 6H), 7.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

ESI / MS (m/e, %): 345 [(M+1)⁺, 100].

【 0 3 7 3 】

実施例 75

【 化 1 7 4 】



40

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

A. Tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 16 (0.53 mmol、0.200 g) および 2 - (トリフルオロメチル) - フェ

50

ニルボロン酸 (0.53 mmol、0.151 g) から出発して、実施例 63 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.032 g、収率 14%)。

【0374】

B. 5-メチル-2-(5-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

tert-ブチル 5-メチル-2-(5-メチル-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエート (0.032 g、0.072 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.016 g、収率 55%)。

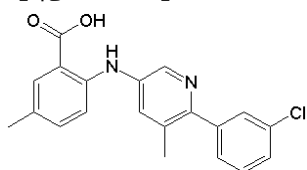
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 2.01 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.46 (d, J=6.25 Hz, 1H), 7.59-8.02 (m, 5H), 8.37 (d, J=1.95 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)⁺, 96].

【0375】

実施例 76

【化175】



20

2-(6-(3-クロロフェニル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

A. Tert-ブチル 2-(6-(3-クロロフェニル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート

中間体 16 (0.53 mmol、0.200 g) および 3-クロロフェニルボロン酸 (0.53 mmol、0.124 g) から出発して、実施例 63 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.165 g、収率 76%)。

【0376】

B. 2-(6-(3-クロロフェニル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

tert-ブチル 2-(6-(3-クロロフェニル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (0.165 g、0.40 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.118 g、収率 83%)。

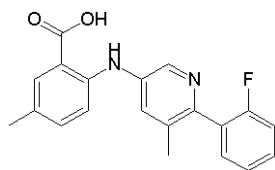
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.23-7.42 (m, 1H), 7.43-7.83 (m, 7H), 8.43 (d, J=2.73 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H).

ESI/MS (m/e, %): 353 [(M+1)⁺, 94].

【0377】

実施例 77

【化176】



40

2-(6-(2-フルオロフェニル)-5-メチルピリジン-3-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

A. Tert-ブチル 2-(6-(2-フルオロフェニル)-5-メチルピリジン-3

50

- イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 16 (1.06 mmol、0.400 g) および 2 - フルオロフェニルボロン酸 (1.60 mmol、0.224 g) から出発して、実施例 63 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.310 g、収率 74%)。

【0378】

B. 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0.310 g、0.79 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.262 g、収率 74%)。

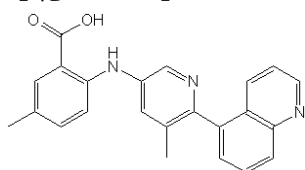
^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6): 2.18 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.14 - 7.65 (m, 6H), 7.68 - 7.92 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 337 [(M+1) $^+$, 96].

【0379】

実施例 78

【化 177】



5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

A. Tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート

中間体 16 (1.46 mmol、0.550 g) およびキノリン - 5 - イルボロン酸 (2.19 mmol、0.378 g) から出発して、実施例 63 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.683 g、収率 94%)。

【0380】

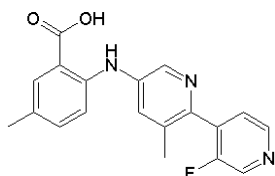
B. 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (キノリン - 5 - イル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート (0.583 g、1.37 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.562 g、収率 85%)。

【0381】

実施例 79

【化 178】



2 - (3' - フルオロ - 3 - メチル - 2,4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A. Tert - ブチル 2 - (3' - フルオロ - 3 - メチル - 2,4' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

シュレンク管中、DMF (10 mL) 中、中間体 16 (1.46 mmol、0.550 g)、3 - フルオロ - 4 - (トリブチルスタンニル)ピリジン (1.46 mmol、0.564 g)

、 PdCl_2dppf ・DCM (0.15 mmol、0.120 g) および CuI (0.42 mmol、0.080 g) の混合物を、120 で 4.5 時間加熱した。混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。粗混合物を酢酸エチルと水の間に抽出した。有機層を蒸発させ、粗残渣を SiO_2 のクロマトグラフィーによりヘキサン/酢酸エチル混合物で溶出して精製し、0.360 g (収率 62%) の対応するエステル誘導体を得た。

ESI/MS (m/e , %): 394 [(M+1)⁺, 100].

【0382】

B. 2-(3'-フルオロ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イルアミノ)-5-メチル安息香酸

tert-ブチル 2-(3'-フルオロ-3-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イルアミノ)-5-メチルベンゾエート (0.351 g、0.89 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.291 g、収率 72%)。

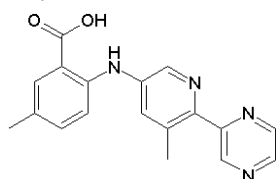
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2.29 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.75-7.79 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.65-8.67 (m, 2H).

ESI/MS (m/e , %): 322 [(M+1)⁺, 100].

【0383】

実施例 80

【化179】



5-メチル-2-((5-メチル-6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

A. Tert-ブチル 5-メチル-2-((5-メチル-6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエート

中間体 16 (0.53 mmol、0.200 g) および 2-(トリブチルスタンニル)ピラジン (0.53 mmol、0.196 g) から出発して、実施例 79 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.100 g、収率 50%)。

【0384】

B. 5-メチル-2-((5-メチル-6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

tert-ブチル 5-メチル-2-((5-メチル-6-(ピラジン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエート (0.100 g、0.25 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.048 g、収率 56%)。

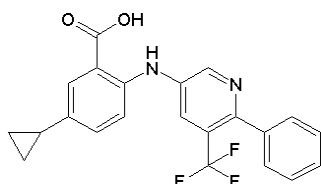
¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2.20 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.54 (dd, J=6.44, 4.88 Hz, 1H), 7.66 (d, J=1.95 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.44 (d, J=3.12 Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.68 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.95 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H).

ESI/MS (m/e , %): 338 [(M+1)⁺, 98].

【0385】

実施例 81

【化180】



10

20

30

40

50

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート

中間体 9 (0 . 3 6 mmol、0 . 0 8 0 g) および中間体 1 (0 . 4 3 mmol、0 . 0 8 4 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 0 4 3 g、収率 2 8 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 427 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 3 8 6 】

10

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート (0 . 0 4 3 g、0 . 1 0 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 2 8 g、収率 7 0 %)。

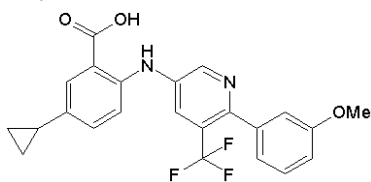
ESI / MS (m / e , %) : 399 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 3 8 7 】

実施例 8 2

【 化 1 8 1 】

20



5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

A . エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート

中間体 9 (1 . 1 mmol、0 . 2 5 0 g) および中間体 4 5 (1 . 1 2 mmol、0 . 3 0 0 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 5 1 8 g、収率 5 5 %)。

30

ESI / MS (m / e , %) : 457 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 3 8 8 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)安息香酸

エチル 5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (3 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イルアミノ)ベンゾエート (0 . 5 1 8 g、0 . 6 1 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 7 0 g、収率 2 7 %)。

40

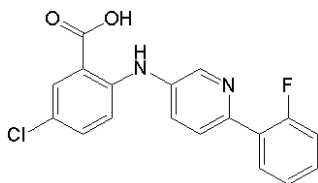
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 0.65 (q, 2H), 0.94 (q, 2H), 1.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.98 - 7.09 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.73 (m, 1H) .

ESI / MS (m / e , %) : 429 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 3 8 9 】

実施例 8 3

【化 1 8 2】



5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
シュレンク管中、トルエン/メタノール混合物 (12 . 5 mL、4 : 1) 中、中間体 6 5
(0 . 92 mmol、0 . 300 g)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (1 . 10 mmol、0 .
154 g)、Pd (PPh₃)₄ (0 . 06 mmol、0 . 064 g) および K₂CO₃ (2 .
56 mmol、0 . 354 g) の混合物を、80 °C で 14 時間、窒素雰囲気下で加熱した。混
合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させた。粗混合物を逆相クロマ
トグラフィーにより水/アセトニトリル/メタノール溶媒勾配を用いて精製し、0 . 15
7 g (収率 49%) の予期生成物を得た。

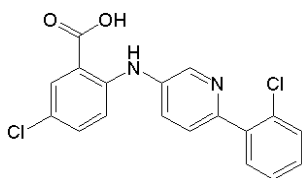
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.4 (m, 5H), 7.9 (m, 4H), 8.7 (s, 1H), 9.7 (s, 1H),
13.6 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 343 [(M + 1)⁺, 100], 345 [(M + 1)⁺, 35]

【 0 3 9 0】

実施例 8 4

【化 1 8 3】



5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
中間体 6 5 (0 . 76 mmol、0 . 250 g) およびボロン酸 2 - クロロフェニル (0 .
91 mmol、0 . 143 g) から出発して、実施例 8 3 に記載の方法に従って得た (0 . 0
83 g、収率 29%)。

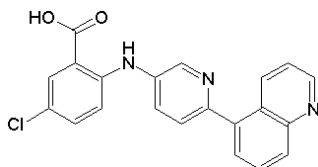
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.3 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.6 (m, 2 H),
7.7 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.8 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.9 (d, J = 2.7 Hz, 1 H),
8.6 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.7 (s, 1 H), 13.6 (s, 1 H).

ESI / MS (m / e, %): 359 [(M + 1)⁺, 100], 361 [(M + 1)⁺, 60], 363 [(M + 1)⁺, 15]

【 0 3 9 1】

実施例 8 5

【化 1 8 4】



5 - クロロ - 2 - (6 - (キノリン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸
中間体 6 5 (0 . 76 mmol、0 . 250 g) およびキノリン - 5 - イルボロン酸 (0 .
91 mmol、0 . 158 g) から出発して、実施例 8 3 に記載の方法に従って得た (0 . 1
60 g、収率 53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.4 (m, 2H), 7.6 (dd, J = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 7.7 (d, J
= 8.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.1

10

20

30

40

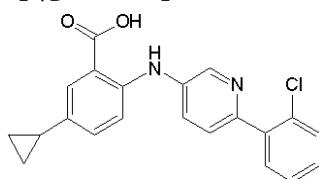
50

(d, J = 8.6 Hz, 1H, 8.6 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.9 (m, 1H).
ESI / MS (m / e, %): 376 [(M + 1)⁺, 100], 378 [(M + 1)⁺, 35]

【 0 3 9 2 】

実施例 8 6

【 化 1 8 5 】



10

2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

A . エチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

中間体 9 (0 . 5 8 mmol、0 . 1 3 0 g) および中間体 4 9 (0 . 5 8 mmol、0 . 1 1 8 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 1 4 1 g、収率 6 2 %)。

ESI / MS (m / e, %): 393 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 9 3 】

20

B . 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

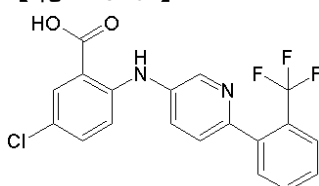
エチル 2 - (6 - (2 - クロロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート (0 . 1 4 1 g、0 . 3 6 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 0 5 1 g、収率 3 9 %)。

ESI / MS (m / e, %): 365 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 9 4 】

実施例 8 7

【 化 1 8 6 】



30

5 - クロロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 6 5 (0 . 7 6 mmol、0 . 2 5 0 g) および 2 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (0 . 8 3 mmol、0 . 1 5 8 g) から出発して、実施例 8 3 に記載の方法に従って得た (0 . 0 6 4 g、収率 2 1 %)。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させて、得られた固体をジエチルエーテルおよびメタノールで洗浄した。

40

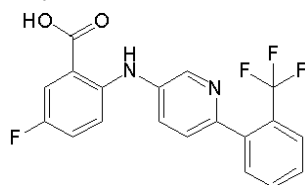
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.3 (m, 3H), 7.7 (m, 5H), 8.0 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 393 [(M + 1)⁺, 100], 395 [(M + 1)⁺, 35].

【 0 3 9 5 】

実施例 8 8

【化 1 8 7】



5 - フルオロ - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イル
アミノ) 安息香酸

シュレンク管中、ジエトキシエタン (1 . 5 mL) 中、中間体 5 2 (0 . 9 1 mmol、0 . 2 0 0 g)、2 - ブロモ - 5 - フルオロ安息香酸 (0 . 9 4 mmol、0 . 2 2 5 g)、Cu (0 . 1 6 mmol、0 . 0 1 0 g)、Cu₂O (0 . 0 6 mmol、0 . 0 0 9 g)、K₂CO₃ (1 . 0 1 mmol、0 . 1 4 0 g) の混合物を、1 3 0 で 1 4 時間、窒素雰囲気下で加熱した。粗混合物を水および酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。有機層を蒸発させ、固体残渣を逆相クロマトグラフィーにより水 / アセトニトリル / メタノール溶媒勾配を用いて精製し、0 . 0 9 2 g (収率 2 7 %) の予期生成物を得た。

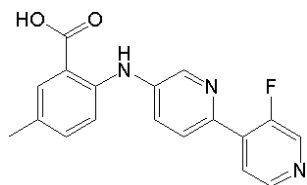
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.4 (m, 2H), 7.4 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.6 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.9 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.5 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.6 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 377 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 9 6 】

実施例 8 9

【化 1 8 8】



2 - (3 ' - フルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸
中間体 5 5 (0 . 5 6 mmol、0 . 1 0 0 g) および中間体 3 7 (0 . 5 5 mmol、0 . 2 5 3 g) から出発して、実施例 5 1 に記載の方法に従って得た (0 . 0 8 2 g、収率 4 6 %)。

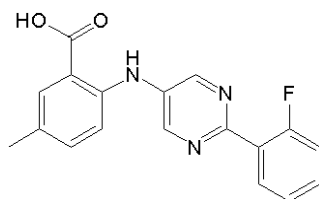
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 2.27 (s, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (d, 1H), 7.97 - 8.01 (m, 1H), 8.49 - 8.51 (d, 1H), 8.63 - 8.66 (m, 2H), 9.63 (bs, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 324 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 3 9 7 】

実施例 9 0

【化 1 8 9】



2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . Tert - ブチル 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミ

ノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 11 (1.41 mmol、0.293 g) および中間体 39 (1.42 mmol、0.466 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.138 g、収率 21%)。

ESI / MS (m/e , %): 380 [(M+1)⁺, 100].

【0398】

B. 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0.138 g、0.29 mmol) から出発して、実施例 63 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.060 g、収率 63%)。

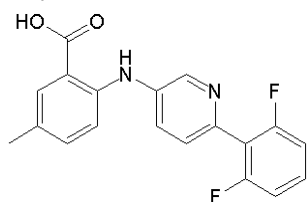
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 7.3 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.7 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 324 [(M+1)⁺, 100].

【0399】

実施例 91

【化190】



2 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A. エチル 2 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 51 (0.76 mmol、0.156 g) および中間体 10 (0.76 mmol、0.150 g) から出発して、実施例 57 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.133 g、収率 48%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.41 - 1.46 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.35 - 4.42 (q, 2H), 6.98 - 7.03 (m, 2H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 7.30 - 7.34 (m, 2H), 7.41 - 7.44 (d, 1H), 7.63 - 7.67 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.64 - 8.66 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 369 [(M+1)⁺, 100].

【0400】

B. 2 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (6 - (2, 6 - ジフルオロフェニル)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0.133 g、0.36 mmol) から出発して、実施例 57 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.080 g、収率 65%)。

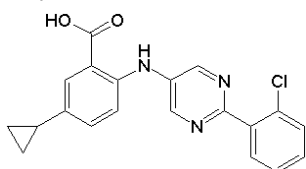
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 2.25 (s, 3H), 7.14 - 7.32 (m, 4H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.71 - 7.72 (d, 1H), 7.75 - 7.77 (m, 1H), 8.54 - 8.55 (d, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 341 [(M+1)⁺, 100].

【0401】

実施例 92

【化 1 9 1】



2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

A . メチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート 10

中間体 2 3 (0 . 7 6 mmol、0 . 2 0 2 g) および中間体 5 7 (0 . 7 5 mmol、0 . 1 6 5 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 1 0 g、収率 7 2 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 380 [(M + 1) ⁺ , 100] , 382 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 4 0 2 】

B . 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

メチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート (0 . 2 1 0 g、0 . 5 5 mmol) から出発して、実施例 5 7 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 7 0 g、収率 8 1 %)。 20

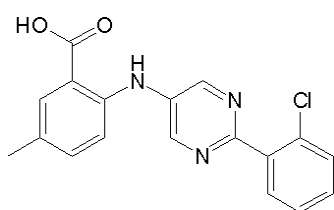
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 1.2 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 7.8 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.0 (m, 2 H), 8.1 (m, 1H), 8.2 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.3 (m, 1H), 9.4 (s, 2H), 10.0 (s, 1H), 13.8 (s, 1H).

ESI / MS (m / e , %) : 366 [(M + 1) ⁺ , 100] , 368 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 4 0 3 】

実施例 9 3

【化 1 9 2】



30

2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 2 3 (0 . 7 4 mmol、0 . 2 0 0 g) および中間体 1 1 (0 . 7 5 mmol、0 . 1 6 5 g) から出発して、実施例 5 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0 . 2 0 3 g、収率 6 9 %)。 40

ESI / MS (m / e , %) : 396 [(M + 1) ⁺ , 100] , 398 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 4 0 4 】

B . 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート (0 . 2 0 3 g、0 . 5 1 mmol) から出発して、実施例 6 3 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0 . 1 7 0 g、収率 9 7 %)。

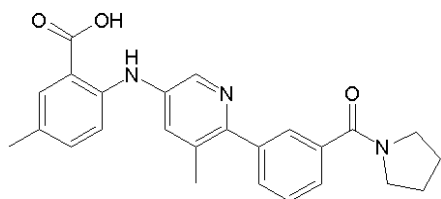
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 2.3 (s, 3H), 7.3 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H), 13.3 (s, 1H). 50

ESI / MS (m / e, %): 340 [(M + 1)⁺, 100], 342 [(M + 1)⁺, 35].

【 0 4 0 5 】

実施例 9 4

【 化 1 9 3 】



10

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル)
ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 6 7 (0 . 3 1 mmol、0 . 1 0 0 g) および 3 - (ピロリジン - 1 - カルボニル)
フェニルボロン酸 (0 . 3 7 mmol、0 . 0 8 2 g) から出発して、実施例 8 3 に記載の
方法に従って得た (0 . 0 5 0 g、収率 3 9 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 0.59 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.51 (td, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

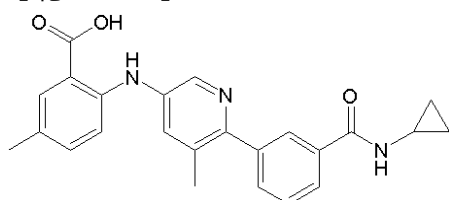
ESI / MS (m / e, %): 402 [(M + 1)⁺, 100].

20

【 0 4 0 6 】

実施例 9 5

【 化 1 9 4 】



30

2 - (6 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) - 5 - メチルピリジン - 3
- イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 6 7 (0 . 3 1 mmol、0 . 1 0 0 g) および 3 - (シクロプロピルカルバモイル)
フェニルボロン酸 (0 . 3 8 mmol、0 . 0 7 7 g) から出発して、実施例 8 3 に記載の
方法に従って得た (0 . 0 5 5 g、収率 4 4 %)。

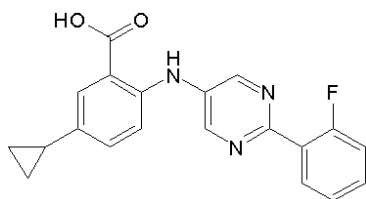
¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 1.84 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.39 - 3.48 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.39 (s, 1H).

ESI / MS (m / e, %): 416 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 4 0 7 】

実施例 9 6

【 化 1 9 5 】



40

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ

50

) 安息香酸

中間体 39 (1.01 mmol、0.255 g) および中間体 8 (1.47 mmol、0.261 g) から出発して、実施例 88 に記載の方法に従って得た (0.140 g、収率 39%)

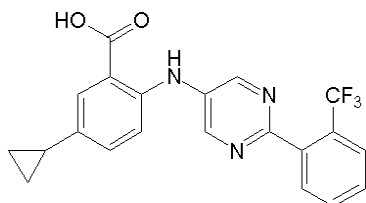
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.6 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 0.9 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.9 (m, 1H), 7.2 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.0 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.8 (s, 2H), 9.5 (s, 1H) 13.2 (s, 1H).

ESI / MS (m/e , %): 350 [($M+1$) $^+$, 100].

【0408】

実施例 97

【化196】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ)安息香酸

A. メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ)ベンゾエート

中間体 17 (1.89 mmol、0.660 g) および 3 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (2.89 mmol、0.550 g) から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (0.290 g、収率 34%)。

ESI / MS (m/e , %): 414 [($M+1$) $^+$, 100]

【0409】

B. 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ)安息香酸

メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン - 5 - イルアミノ)ベンゾエート (0.290 g、0.64 mmol) から出発して、実施例 22 (工程 B) に記載の方法に従って得た (0.167 g、収率 63%)。

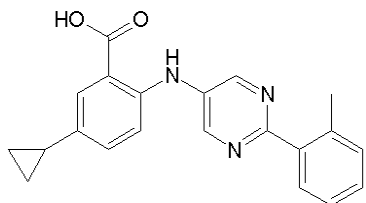
^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.8 (m, 5 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 400 [($M+1$) $^+$, 100]

【0410】

実施例 98

【化197】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ)安息香酸

A. メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ)ベンゾエート

中間体 17 および o - トリルボロン酸から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 34%)。

ESI / MS (m / e, %): 360 [(M + 1)⁺, 100]

【 0 4 1 1 】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸
メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - o - トリルピリミジン - 5 - イルアミノ) ベ
ンゾエートから出発して、実施例 2 2 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 7 7 %
) 。

¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (s, 1 H) 2.5 (s,
3 H) 7.2 (m, 5 H) 7.7 (d, J = 2.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H
)

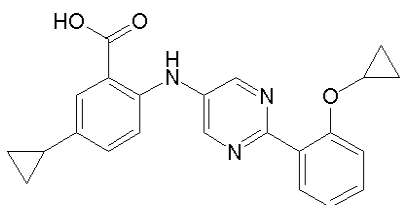
ESI / MS (m / e, %): 346 [(M + 1)⁺, 100]

10

【 0 4 1 2 】

実施例 9 9

【 化 1 9 8 】



20

2 - (2 - (2 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シク
ロプロピル安息香酸

A . メチル 2 - (2 - (2 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ
) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

中間体 1 7 および中間体 6 9 から出発して、実施例 2 2 (工程 A) に記載の方法に従っ
て得た (収率 7 2 %) 。

ESI / MS (m / e, %): 402 [(M + 1)⁺, 100]

【 0 4 1 3 】

B . 2 - (2 - (2 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 -
シクロプロピル安息香酸

30

メチル 2 - (2 - (2 - シクロプロポキシフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ)
- 5 - シクロプロピルベンゾエートから出発して、実施例 2 2 (工程 B) に記載の方法に
従って得た (収率 7 5 %) 。

¹H NMR (200 MHz, DMSO - D6) ppm 0.9 (m, 8 H) 1.9 (m, 1 H) 3.9 (s, 1 H) 7.1 (m,
1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (d, J = 7.4 Hz, 1 H) 7.7 (s, 1 H) 8.8 (s, 2 H
) 9.5 (s, 1 H)

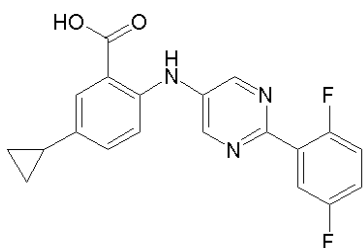
ESI / MS (m / e, %): 388 [(M + 1)⁺, 100]

【 0 4 1 4 】

実施例 1 0 0

【 化 1 9 9 】

40



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イル

50

アミノ)安息香酸

A. メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 17 および 2 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 62 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 382 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0415 】

B. 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 22 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 88 %)。

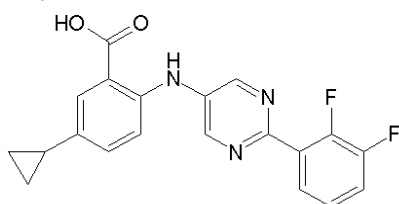
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 0.6 (m , 2 H) 0.9 (d , J = 6.7 Hz , 2 H) 1.9 (s , 1 H) 7.3 (m , 4 H) 7.7 (m , 2 H) 8.8 (s , 2 H) 9.5 (s , 1 H) 13.3 (s , 1 H)

ESI / MS (m / e , %) : 368 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0416 】

実施例 101

【 化 200 】



5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

A. メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 17 および 2 , 3 - ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 71 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 382 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0417 】

B. 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 22 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 93 %)。

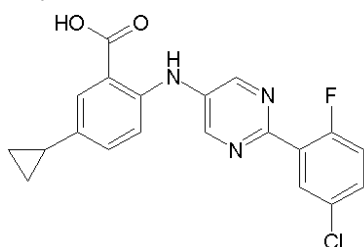
¹H NMR (200 MHz , DMSO - d₆) ppm 0.6 (m , 2 H) 0.9 (m , 2 H) 1.9 (m , 1 H) 7.3 (m , 3 H) 7.5 (m , 1 H) 7.7 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 7.8 (m , 1 H) 8.8 (s , 2 H) 9.5 (s , 1 H)

ESI / MS (m / e , %) : 368 [(M + 1) ⁺ , 100]

【 0418 】

実施例 102

【化 2 0 1】



2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸 10

A . メチル 2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエート

中間体 1 7 および 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 2 2 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 7 0 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 398 [(M + 1) ⁺ , 100] , 400 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 4 1 9 】

B . 2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピル安息香酸

メチル 2 - (2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) - 5 - シクロプロピルベンゾエートから出発して、実施例 2 2 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 4 5 %) 。 20

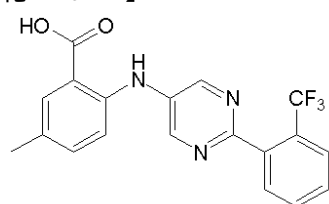
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) ppm 0.6 (m , 2 H) 0.9 (m , 2 H) 1.9 (m , 1 H) 7.2 (dd , J = 8.6 , 2.0 Hz , 1 H) 7.4 (m , 2 H) 7.6 (m , 1 H) 7.7 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 8.0 (dd , J = 6.7 , 2.7 Hz , 1 H) 8.8 (s , 2 H) 9.5 (s , 1 H) 13.3 (s , 1 H) .

ESI / MS (m / e , %) : 384 [(M + 1) ⁺ , 100] , 386 [(M + 1) ⁺ , 35] .

【 0 4 2 0 】

実施例 1 0 3

【化 2 0 2】



5 - メチル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

A . tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエート 40

中間体 1 1 および中間体 7 4 から出発して、実施例 7 に記載の方法に従って得た (収率 8 6 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 388 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 2 1 】

B . 5 - メチル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 3 6 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 8 8 %) 。 50

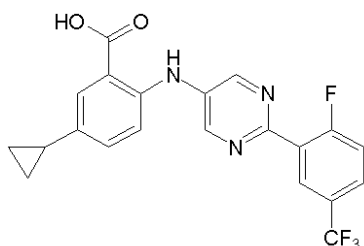
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (dd, $J=7.8, 3.7$ Hz, 1 H) 7.8 (s, 3 H) 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 8.8 (s, 2 H) 9.6 (s, 1 H).

ESI / MS (m/e , %): 374 [($M+1$)⁺, 100].

【0422】

実施例 104

【化203】



10

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

A . メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 17 および 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル硼酸から出発して、実施例 22 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 47 %) 。

20

ESI / MS (m/e , %): 404 [($M+1$)⁺, 100].

【0423】

B . 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) 安息香酸

メチル 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 5 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 22 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 44 %) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.2 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1 H) 7.4 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 7.7 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.9 (dd, $J=5.5, 3.5$ Hz, 1 H) 8.4 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 8.9 (s, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.3 (s, 1 H)

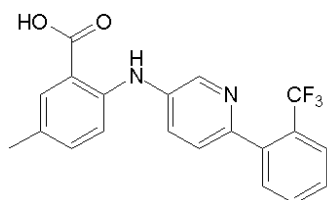
30

ESI / MS (m/e , %): 418 [($M+1$)⁺, 100].

【0424】

実施例 105

【化204】



40

5 - メチル - 2 - (6 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 52 および 2 - クロロ - 5 - メチル安息香酸から出発して、実施例 1 に記載の方法に従って得た (収率 9 %) 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H) 7.6 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.6 (t, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.8 (m, 3 H) 7.9 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H).

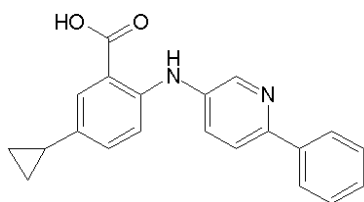
50

ESI / MS (m/e , %): 373 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 4 2 5 】

実施例 1 0 6

【 化 2 0 5 】



10

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ)
安息香酸

中間体 7 0 および中間体 1 2 から出発して、実施例 1 に記載の方法に従って得た (収率
4 4 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (q, J = 6.0 Hz, 2 H) 1.9 (m, 1
H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (t, J = 7.0 Hz, 1 H) 7.4 (t, J = 7.6 Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 7.
9 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 8.0 (d, J = 7.8 Hz, 2 H) 8.5 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

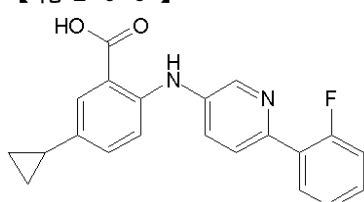
ESI / MS (m/e , %): 331 [(M + 1)⁺, 100].

20

【 0 4 2 6 】

実施例 1 0 7

【 化 2 0 6 】



30

5 - シクロプロピル - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ)
安息香酸

中間体 5 0 および中間体 1 2 から出発して、実施例 1 に記載の方法に従って得た (収率
1 4 %)。

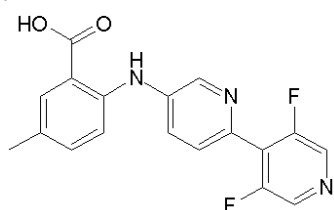
¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (m,
5 H) 7.7 (m, 3 H) 7.9 (m, 1 H) 8.6 (s, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 349 [(M + 1)⁺, 100].

【 0 4 2 7 】

実施例 1 0 8

【 化 2 0 7 】



40

2 - (3 ' , 5 ' - ジフルオロ - 2 , 4 ' - ビピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル

50

安息香酸

A. エチル 2 - (3 ' , 5 ' - ジフルオロ - 2 , 4 ' - ピピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 10 および中間体 71 から出発して、実施例 7 (工程 A) に記載の方法に従って得た (収率 29 %)。

ESI / MS (m / e , %) : 370 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 2 8 】

B. 2 - (3 ' , 5 ' - ジフルオロ - 2 , 4 ' - ピピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

エチル 2 - (3 ' , 5 ' - ジフルオロ - 2 , 4 ' - ピピリジン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエートから出発して、実施例 21 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 51 %)。

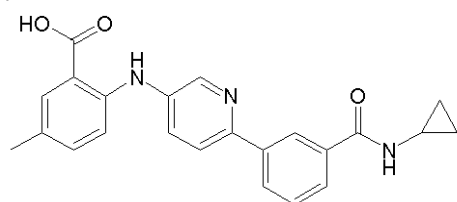
¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) ppm 2.3 (s , 3 H) 7.2 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) 7.4 (m , 1 H) 7.6 (d , J = 8.3 Hz , 1 H) 7.8 (m , 2 H) 8.6 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) 8.7 (m , 2 H)

ESI / MS (m / e , %) : 342 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 2 9 】

実施例 109

【 化 208 】



2 - (6 - (3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 13 および 3 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 59 %)。

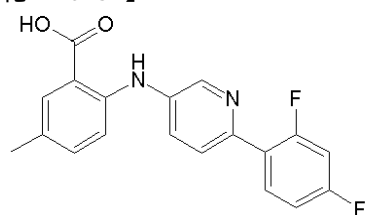
¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) ppm 0.6 (m , 2 H) 0.7 (m , 2 H) 2.3 (s , 3 H) 2.9 (m , 1 H) 7.3 (s , 2 H) 7.5 (t , J = 7.6 Hz , 1 H) 7.8 (m , 3 H) 8.0 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) 8.2 (d , J = 7.7 Hz , 1 H) 8.5 (s , 1 H) 8.6 (s , 2 H) 9.7 (s , 1 H)

ESI / MS (m / e , %) : 388 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 3 0 】

実施例 110

【 化 209 】



2 - (6 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 13 および 2 , 4 - ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 45 %)。

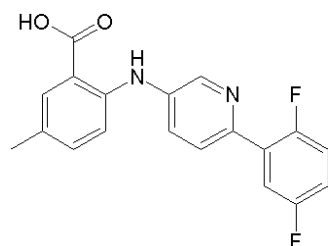
¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) ppm 2.3 (s , 3 H) 7.3 (m , 4 H) 7.7 (m , 3 H) 8.0 (m , 1 H) 8.6 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) 9.6 (s , 1 H) 13.2 (s , 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 341 [(M+1)⁺, 100].

【0431】

実施例 1 1 1

【化 2 1 0】



10

2 - (6 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 1 3 および 2 , 5 - ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 3 3 %)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm 2.3 (s, 3 H) 7.4 (m, 4 H) 7.8 (m, 4 H) 8.6 (d, J = 1.9 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

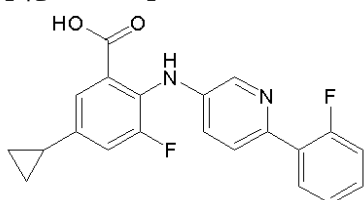
ESI / MS (m/e , %): 341 [(M+1)⁺, 100].

【0432】

20

実施例 1 1 2

【化 2 1 1】



30

5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - 2 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

中間体 5 0 および中間体 7 2 から出発して、実施例 1 に記載の方法に従って得た (収率 2 2 %)。

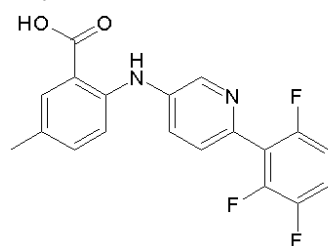
¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) ppm 0.7 (m, 2 H) 1.0 (m, 2 H) 2.0 (m, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.6 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1 H) 7.9 (m, 1 H) 8.3 (s, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 367 [(M+1)⁺, 100].

【0433】

実施例 1 1 3

【化 2 1 2】



40

5 - メチル - 2 - (6 - (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミ

50

ノ) 安息香酸

A. tert-ブチル 5-メチル-2-(6-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエート

中間体 15 および 1, 2, 4-トリフルオロベンゼンから出発して、中間体 51 に記載の方法に従って得た (収率 93%)。

ESI/MS (m/e, %): 415 [(M+1)⁺, 100].

【0434】

B. 5-メチル-2-(6-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

tert-ブチル 5-メチル-2-(6-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエートから出発して、実施例 36 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 66%)。

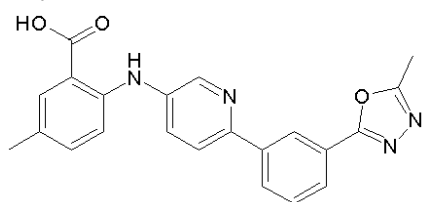
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.6 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 359 [(M+1)⁺, 100].

【0435】

実施例 114

【化 213】



5-メチル-2-(6-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

A. tert-ブチル 5-メチル-2-(6-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエート

中間体 15 および中間体 73 から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 74%)。

ESI/MS (m/e, %): 443 [(M+1)⁺, 100].

【0436】

B. 5-メチル-2-(6-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)安息香酸

tert-ブチル 5-メチル-2-(6-(3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエートから出発して、実施例 36 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 74%)。

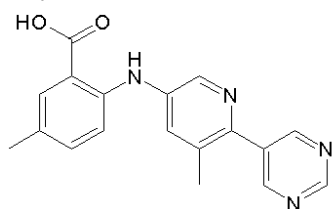
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.3 (s, 3 H) 2.6 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.7 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)

ESI/MS (m/e, %): 387 [(M+1)⁺, 100].

【0437】

実施例 115

【化 2 1 4】



5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 10

A . tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエート

中間体 1 6 およびピリミジン - 5 - イルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 6 4 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 377 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 3 8 】

B . 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸

tert - ブチル 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - 6 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ベンゾエートから出発して、実施例 3 6 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 8 9 %) 。

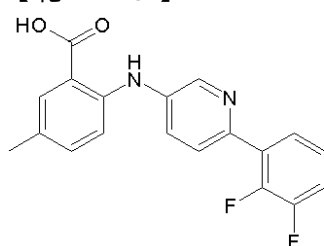
¹H NMR (200 MHz , DMSO - d₆) ppm 2.3 (s , 3 H) 2.4 (s , 3 H) 7.3 (s , 2 H) 7.7 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 7.7 (s , 1 H) 8.5 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 9.0 (s , 2 H) 9.2 (s , 1 H) 9.5 (s , 1 H)

ESI / MS (m / e , %) : 321 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 3 9 】

実施例 1 1 6

【化 2 1 5】



2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . tert - ブチル 2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート 40

中間体 1 5 および 2 , 3 - ジフルオロフェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 8 5 %) 。

ESI / MS (m / e , %) : 397 [(M + 1) ⁺ , 100] .

【 0 4 4 0 】

B . 2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

tert - ブチル 2 - (6 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエートから出発して、実施例 3 6 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 7 3 %) 。

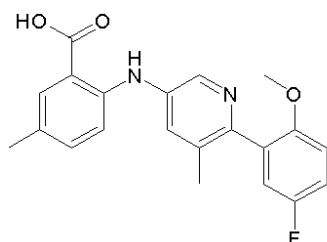
^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) ppm 2.3 (s, 3 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (m, 4 H) 8.6 (s, 1 H) 9.7 (s, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 341 [(M+1) $^+$, 100].

【 0 4 4 1 】

実施例 1 1 7

【 化 2 1 6 】



10

2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . t e r t - ブチル 2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエート

中間体 1 6 および 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 7 8 %) 。

20

ESI / MS (m/e , %): 423 [(M+1) $^+$, 100].

【 0 4 4 2 】

B . 2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

t e r t - ブチル 2 - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエートから出発して、実施例 3 6 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 7 7 %) 。

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm 2.1 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.8 (m, 2 H) 8.4 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H).

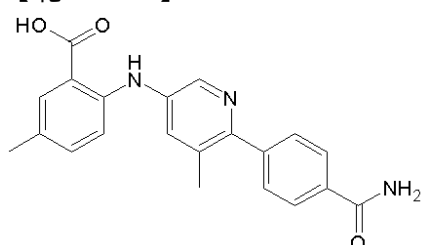
ESI / MS (m/e , %): 367 [(M+1) $^+$, 100].

30

【 0 4 4 3 】

実施例 1 1 8

【 化 2 1 7 】



40

2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

A . 2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチル安息香酸

中間体 1 6 および 4 - カルバモイルフェニルボロン酸から出発して、実施例 4 に記載の方法に従って得た (収率 6 2 %) 。

ESI / MS (m/e , %): 418 [(M+1) $^+$, 100].

【 0 4 4 4 】

B . 2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ)

50

- 5 - メチル安息香酸

tert - プチル 2 - (6 - (4 - カルバモイルフェニル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - メチルベンゾエートから出発して、実施例 3 6 (工程 B) に記載の方法に従って得た (収率 7 8 %)。

^1H NMR (200 MHz, DMSO - d_6) ppm 2.3 (s, 3 H) 2.3 (s, 3 H) 7.3 (s, 2 H) 7.5 (s, 1 H) 7.7 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 8.0 (d, $J=8.2$ Hz, 2 H) 8.1 (s, 1 H) 8.5 (d, $J=2.3$ Hz, 2 H) 9.5 (s, 1 H)

ESI / MS (m/e , %): 362 [($M+1$)⁺, 100].

【 0 4 4 5 】

薬理学的活性

10

ヒト DHODH 活性の阻害アッセイ

DHODH 活性およびその阻害を、DCIP (2 , 6 - ジクロロフェノール - インドフェノール) を用いる色素還元アッセイを用いて実験した。基質酸化 (ジヒドロオロテート、L - DHO) ならびに補基質還元 (補酵素 Q、CoQ) が、色素還元と共に起こり、故に酵素活性が、吸光度 6 0 0 nm での色素原の損失をもたらす。

【 0 4 4 6 】

酵素抽出物 (8 μ l、 \sim 1 . 5 μ g のヒトタンパク質) を、9 6 ウェルプレート中でインキュベートした。アッセイ混合物 (2 0 0 μ l) は、アッセイ緩衝液 (1 0 0 mM HEPES pH 8 . 0、1 5 0 mM NaCl、1 0 % グリセロール、0 . 0 5 % トライトン X - 1 0 0) 中、2 0 0 μ M CoQD、1 0 0 μ M L - DHO、1 2 0 μ M DCIP、ならびに 2 μ l の試験化合物を含んでいた。該化合物を 1 mM の貯蔵濃度で DMSO 中に溶解し、1 0 μ M ないし 1 p M の間の種々の濃度で試験して、IC₅₀ (5 0 % 阻害に要される阻害剤の濃度) を測定した。

20

【 0 4 4 7 】

反応を、酵素を添加して開始し、次いで室温で 1 0 分間インキュベートし、その後、標準装置 (Spectramax) を用いて 6 0 0 nm での吸光度の低下を計算することにより DCIP 還元を測定した。

【 0 4 4 8 】

全ての反応をデュプリケートで行い、それぞれの化合物について決定した IC₅₀ 値のグラフを、A B a s e ソフトウェアを用いてプロットした。

30

【 0 4 4 9 】

表 1 は、これらの化合物が可能性のある DHODH 阻害剤であることを示す、本発明のいくつかの化合物のヒトにおける DHODH 阻害アッセイにおける活性を示す。

【表 1】

実施例	hDHODH IC ₅₀ (nM)
1	105
4	98
6	57
7	49
8	18
14	57
15	113
18	62
19	10
22	114
25	28
30	41
31	119
34	109
41	190
42	30
44	78
50	138
51	21
54	19
56	91
58	53
61	28
62	11
64	14
65	190
66	97
67	12
68	33
71	32
73	5
74	6
75	20
76	10

10

20

30

【0450】

【表 2】

7 7	5
7 9	3 7
8 1	2
8 2	7
8 4	1 4 5
8 6	4
8 9	9 0
9 1	1 9
9 2	3
9 3	5 7
9 4	9
9 5	1 2
9 6	1 0
9 7	9
9 8	1 2
1 0 0	3 8
1 0 4	2 1
1 0 7	8
1 1 0	1 4 6
1 1 3	7 7
1 1 7	4 6

10

20

【0 4 5 1】

機能的アッセイ：リンパ球増殖の阻害

健常者の末梢血単核細胞（P B M C）を、フィコール密度勾配遠心機を用いて調製した。細胞を、9 6 ウェル平底プレート中、5 % ウシ胎仔血清、2 m M L - グルタミンおよびペニシリン/ストレプトマイシンを添加した R P M I 1 6 4 0 中に、ウェル当たり 1×10^5 細胞で播いた。次いで、P B M C を、 $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ フィトヘマグルチニン（P H A、Sigma）を用いて活性化し、異なる濃度に希釈した一連の試験化合物と共に3日間、インキュベートした。この期間後、細胞を、1 ウェル当たり $0.5 \mu\text{Ci}$ のトリチウム化チミジンでパルスし、一晩インキュベートした。次いで、培養物を濾紙上に集め、B - カウンターで計測した。各化合物についての IC_{50} 値を、用量反応曲線から計算した。

30

【0 4 5 2】

本アッセイを用いて試験された本発明の化合物は、 $10 \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有していた。本発明の好ましい化合物は、 $4 \mu\text{M}$ 未満の、好ましくは $2 \mu\text{M}$ 以下の、最も好ましくは $1 \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を有していた。

【0 4 5 3】

これらの結果により示される通り、本発明の化合物は、高ターンオーバーの細胞、特にリンパ球の増殖を阻害することにより、D H O D H を効果的に阻害する。

40

【0 4 5 4】

本発明のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体は、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害剤を用いる処置により改善される可能性のあることが知られている疾患の処置または予防に有用である。かかる疾患は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスであるが、これらに限定されない。

【0 4 5 5】

従って、本発明のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体、ならびにかかる化合物および/またはその塩類を含む医薬組成物は、ヒトまたは動物体の障害を処置するための方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の本発明のアザビフェニルアミノ安

50

息香酸誘導体またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に用いられ得る。

【 0 4 5 6 】

本発明のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体はまた、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害剤を用いる処置により改善される可能性があることが知られている疾患の処置において、別の活性化合物と併用されてもよい。

【 0 4 5 7 】

本発明の組合せ剤は、所望により、自己免疫疾患、免疫および炎症性疾患、骨破壊疾患、悪性新生物疾患、血管新生関連障害、ウイルス疾患、ならびに感染症の処置に有用であることが知られている 1 種以上のさらなる活性物質を含んでいてよく、例えば、(a) インフリキシマブ、セルトリズマブペゴール、ゴリムマブ、アダリムマブおよびApplied Molecular EvolutionからのA M E - 5 2 7 のような抗T N F モノクローナル抗体、(b) ミゾルピン、シクロホスファミドおよびアザチオプリンのような代謝拮抗化合物、(c) シクロスポリンA、タクロリムスおよびIsotechnikaからのI S A - 2 4 7 のようなカルシニューリン(P P - 2 B) 阻害剤/ I N S 発現阻害剤、(d) アセクロフェナク、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、シミコキシブおよびLaboratorios Almirall, S.A., からのL A S - 3 4 4 7 5 のようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤、(e) エタネルセプト、レネルセプト、オネルセプトおよびベグスネルセプトのようなT N F アンタゴニスト、(f) スルファサラジンおよびイグラチモドのようなN F B (N F K B) 活性化阻害剤、(g) アナキンラおよびAmgenからのA M G - 7 1 9 のような、I L - 1 受容体アンタゴニスト、(h) メトトレキセート、アミノプテリンおよびChelseaからのC H - 1 5 0 4 のような、ジヒドロ葉酸還元酵素(D H F R) 阻害剤、(i) ミゾルピン、リバピリン、チアゾプリン、アミチビル、ミコフェノール酸モフェチル、リバミジンおよびメリメボジブのようなイノシン 5 ' - モノホスフェート デヒドロゲナーゼ(I M P D H) の阻害剤、(j) プレドニゾン、メチルプレドニゾン、デキサメサゾン、コルチゾール、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン アセトニド、フルオシノロン アセトニド、フルオシノニド、ピルビン酸クロコルトロン、アセポン酸ヒドロコルチゾン、スレプタン酸メチルプレドニゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、デルタコルチゾン、デルタデヒドロコルチゾン、プレドニゾン、リン酸デキサメサゾンナトリウム、トリアムシノロン、吉草酸ベタメタゾン、ベタメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム、ヒドロコルチゾン プロブテート(p r o b u t a t e) およびジフルプレドナートのようなグルココルチコイド、(k) リツキシマブ、オフアツムマブ、オクレリツムマブ、ベルツズマブおよびTrubion PharmaceuticalsからのT R U - 0 1 5 のような、抗C D 2 0 モノクローナル抗体、(l) B L Y S S、B A F F、T A C I - I g およびA P R I L のようなB 細胞標的化治療剤(B - targeted cell therapy)、(m) A M G - 5 4 8 (Amgen)、A R R Y - 7 9 7 (Array Biopharma)、エジシル酸クロルメチアゾール、ドラマピモド、P S - 5 4 0 4 4 6、B M S - 5 8 2 9 4 9 (BMS)、S B - 2 0 3 5 8 0、S B - 2 4 2 2 3 5、S B - 2 3 5 6 9 9、S B - 2 8 1 8 3 2、S B - 6 8 1 3 2 3、S B - 8 5 6 5 5 3 (全て、GlaxoSmithKline)、K C - 7 0 6 (Kemia)、L E O - 1 6 0 6、L E O - 1 5 5 2 0 (全て、Leo)、S C - 8 0 0 3 6、S D - 0 6、P H - 7 9 7 8 0 4 (全て、Pfizer)、R W J - 6 7 6 5 7 (R.W. Johnson)、R O - 3 2 0 1 1 9 5、R O - 4 4 0 2 2 5 7 (全て、Roche)、A V E - 9 9 4 0 (Aventis)、S C I O - 3 2 3、S C I O - 4 6 9 (全て、Scios)、T A - 5 4 9 3 (田辺製薬)、ならびにV X - 7 4 5 およびV X - 7 0 2 (全て、Vertex)、ならびにスペイン特許出願番号第P 2 0 0 6 0 0 3 9 6 号および同第P 2 0 0 6 0 2 1 7 4 号に特許請求または記載される化合物のようなp 3 8 阻害剤、(n) PfizerからのC P 6 9 0 5 5 0 のようなJ a k 3 阻害剤、R - 3 4 8、(o) 全てRigelからのR - 1 1 2、R - 4 0 6 およびR - 7 8 8 のようなS y k 阻害剤、

【 0 4 5 8 】

10

20

30

40

50

(p) A R R Y - 1 4 2 8 8 6、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 (全て、Array Biopharma)、
A Z D - 6 2 4 4 (AstraZeneca)、P D - 0 9 8 0 5 9、P D - 0 3 2 5 9 0 1 (全てP
fizer)、A R - 1 1 9、A S 7 0 3 0 2 6 のようなM E K 阻害剤、(q) AstraZenecaか
らのA Z D - 9 0 5 6 のようなP 2 X 7 受容体アンタゴニスト、(r) フィンゴリモド、
SankyoからのC S - 0 7 7 7 およびActelionからのR - 3 4 7 7、O N O - 4 6 4 1、な
らびにNovartisからのK R P - 2 0 3 のようなS 1 P 1 アゴニスト、(s) ナタリズマブ
のような抗C D 4 9 モノクローナル抗体、(t) シレンギチド、フィラテグラスト、塩酸
パラテグラスト、S B - 2 7 3 0 0 5、S B - 6 8 3 6 9 8 (全てGlaxo)、Sanofi - Ave
ntisからのH M R - 1 0 3 1、RocheからのR - 1 2 9 5、B M S からのB M S - 5 8 7
1 0 1 およびUCB CelltechからのC D P - 3 2 3 のようなインテグリン阻害剤、(u) エ
クリズマブおよびパキセリズマブのような抗C D 8 8 モノクローナル抗体、(v) InKine
からのC B P - 1 0 1 1 およびAmgenからのC - 3 2 6 のようなI L - 6 受容体アンタゴ
ニスト、(w) エルシリモマブ (Elsilimomab)、CentocorからのC N T O - 3 2 8 およ
びVaccinexからのV X - 3 0 のような抗I L - 6 モノクローナル抗体、(x) イピリムマ
ブおよびチシリムマブのような抗C D 1 5 2 モノクローナル抗体、(y) アバタセプトの
ようなヒト免疫グロブリンG 1 の一部と結合したヒト細胞傷害性T リンパ球関連抗原4 (
C T L A - 4) の細胞外ドメインを含む融合タンパク質、(z) チルドロン酸二ナトリウム、
クロドロン酸二ナトリウム、パミドロン酸二ナトリウム、エチドロン酸二ナトリウム
、キシジフォン (Xydiphone) (K、N a 塩)、アレンドロン酸ナトリウム、ネリドロネー
ト、ジメチル - A P D、オルパドロン酸ナトリウム塩、ミノドロン酸、アポミン (Apomin
e)、イバンドロン酸ナトリウム水和物およびリセドロン酸ナトリウムのようなビスホス
ホネートの骨障害の処置に有用な薬剤、(a a) ペガブタニブオクタナトリウム、
コハク酸バタラニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、リンゴ酸スニチニブ、セジラニブ、
塩酸パゾパニブおよびAEterna ZentarisからのA E - 9 4 1 のようなV E G F T r y キ
ナーゼ阻害剤、(b b) 金塩、ヒドロキシクロロキニン、ペニシラミン、K - 8 3 2、S
M P 1 1 4 およびA D 4 5 2 のような自己免疫疾患において有効な他の化合物、(c c)
フォオデシン塩酸塩、Albert Einstein College of MedicineからのR - 3 4 2 1、C I
- 9 7 2 およびC I - 1 0 0 0 (共にPfizer) のようなプリン - ヌクレオシド ホスホリ
ラーゼ阻害剤、(d d) デノスマブのような抗R A N K L モノクローナル抗体、(e e)
イノリモマブ、ダクリキシマブ、バシリキシマブおよびUS National Cancer Instituteか
らのL M B - 2 のような抗C D 2 5 モノクローナル抗体、(f f) ダイバルプロエックス
ナトリウム、アセチルジナリン、デブシペプチド、ピルビン酸ナトリウム、フェニル酪酸
ナトリウム、ポリノスタット、MitsuiからのM S - 2 7 - 2 7 5、バルプロ酸、ピロキサ
ミド、トリブチリン、TopoTargetからのP X - 1 0 5 6 8 4、MethylGeneからのM G - 0
1 0 3、TopoTargetからのG 2 M - 7 7 7 およびCeleraからのC G - 7 8 1 のようなヒス
トン脱アセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、ならびに(g g) KaloBiosからのK B - 0 0 2
のような抗コロナー刺激因子 (G M - C S F) モノクローナル抗体である。

【 0 4 5 9 】

本発明のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体を、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、
強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およ
びサルコイドーシスの処置に用いるとき、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎
炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイ
ドーシスのようなかかる疾患の処置において有用であることが知られている他の活性化合
物と併用して用いることが有利であり得る。

【 0 4 6 0 】

リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症
、全身性エリテマトーデス、乾癬またはサルコイドーシスを処置または予防するために、
本発明のアザビフェニルアミノ安息香酸誘導体と併用されるのに特に好ましい活性剤は、
(a) インフリキシマブ、セルトリズマブベゴール、ゴリムマブ、アダリムマブおよびAp
plied Molecular EvolutionからのA M E - 5 2 7 のような抗T N F モノクローナル抗

体、(b)エタネルセプト、レネルセプト、オネルセプトおよびペグスネルセプトのようなTNFアンタゴニスト、(c)シクロスポリンA、タクロリムスおよびIsotechnikaからのISA-247のようなカルシニューリン(PP-2B)阻害剤/INS発現阻害剤、(d)アナキンラおよびAmgenからのAMG-719のようなIL-1受容体アンタゴニスト、(e)リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリツムマブ、ベルツズマブおよびTrubion PharmaceuticalsからのTRU-015のような抗CD20モノクローナル抗体、(f)AMG-548(Amgen)、ARRY-797(Array Biopharma)、エジシル酸クロルメチアゾール、ドラマピモド(doramapimod)、PS-540446、BMS-582949(BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553(全てGlaxoSmithKline)、KC-706(Kemia)、LEO-1606、LEO-15520(全てLeo)、SC-80036、SD-06、PH-797804(全てPfizer)、RWJ-67657(R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257(全てRoche)、AVE-9940(Aventis)、SCIO-323、SCIO-469(全てScios)、TA-5493(田辺製薬)、およびVX-745、VX-702(全てVertex)ならびにスペイン特許出願番号第P200600396号および同第P200602174号に特許請求または記載される化合物のようなp38阻害剤、(g)スルファサラジンおよびイグラチモドのようなNF-カッパB(NFkB)活性化阻害剤、ならびに(h)メトトレキサート、アミノプテリンおよびChelseaからのCH-1504のようなジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)阻害剤である。

【0461】

本発明の組合せ剤は、ジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害により改善される可能性のある障害の処置に用いられ得る。故に、本発明は、これらの障害の処置方法、ならびにこれらの障害の処置のための医薬の製造における本発明の組合せ剤の使用、を包含する。

【0462】

かかる障害の好ましい例は、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシス、であり、より好ましくはリウマチ性関節炎、乾癬性関節炎および乾癬であり、最も好ましくはリウマチ性関節炎である。

【0463】

本発明の組合せ剤中の活性化合物は、処置すべき障害の性質によって何れかの適当な経路により、例えば経口的に(シロップ、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、制御放出製剤、速溶性製剤等)；局所的に(クリーム、軟膏、ローション、鼻スプレーまたはエアロゾル等)；注入により(皮下、皮内、筋肉内、静脈内等)、または吸入により(乾燥粉末、溶液、分散剤等)、投与され得る。

【0464】

組合せ剤中の活性化合物、すなわち本発明のジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害剤、および他の所望の活性化合物は、同じか、または異なる経路で、個別、同時、併用または連続投与用に、同一医薬組成物または異なる組成物で共に投与され得る。

【0465】

本発明の一実施態様は、本発明のジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害剤を、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスの処置に有用な別の活性化合物と組み合わせ、同時、併用、個別または連続使用するための指示書と共に含む、複数部分のキットからなる。

【0466】

本発明の別の実施態様は、式(I)のジヒドロオロテートデヒドロゲナーゼの阻害剤およびリウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、多発性硬化症、ウェゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、乾癬およびサルコイドーシスの処置に有用な別の活性化合

10

20

30

40

50

物を含むパッケージからなる。

【0467】

該製剤は、都合よくは、単位投与量形態で存在していてよく、薬学分野で公知の何れかの方法により製造され得る。

【0468】

経口投与に適する本発明の製剤は、一定量の活性成分をそれぞれ含むカプセル剤、カシエ剤または錠剤のような；粉末もしくは顆粒のような；水性液体もしくは非水性液体の溶液もしくは懸濁液のような；または、油中水液体エマルジョンもしくは水中油液体エマルジョンのような、別個の単位として存在していてよい。活性成分はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとして存在していてもよい。

10

【0469】

シロップ製剤は、一般的に、風味剤もしくは着色剤と共に、例えばエタノール、ピーナッツ油、オリーブ油、グリセリンまたは水のような液体担体中、化合物または塩の懸濁液または溶液からなり得る。

【0470】

組成物が錠剤形態であるとき、固体製剤を製造するために常用される何らかの薬学的担体を用いることができる。かかる担体の例は、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびスクロースである。

【0471】

錠剤は、圧縮または成形により、所望により1個以上の副成分と共に製造され得る。圧縮錠剤は、所望により、結合剤、滑剤(lubricant)、不活性希釈剤、滑性物質(lubricating)、界面活性剤もしくは分散剤と混合して、散剤または顆粒剤のような易流動性の活性成分を適当な機械で圧縮することにより製造され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することにより製造され得る。所望により、錠剤は、コーティングされるか、または割線を入れられてよく、該錠剤中の活性成分の徐放もしくは制御放出を提供するように製剤化され得る。

20

【0472】

組成物がカプセル形態であるとき、例えば、硬ゼラチンカプセルにおいて上記の担体を用いるような、なんらかの常套的な封入法が適当である。組成物が軟ゼラチンカプセル形態であるとき、分散剤もしくは懸濁剤を調製するために常用される何らかの薬学的担体、例えば、水性ゴム、セルロース、ケイ酸塩もしくは油が考慮されてよく、軟ゼラチンカプセル中に組み込まれる。

30

【0473】

吸入による肺への局所送達用の乾燥粉末組成物は、例えば、吸入器もしくは注入器での使用のために、例えばゼラチンカプセルおよびカートリッジ、または例えば、はり合わせアルミニウム箔のプリスターの中に提供され得る。製剤は、一般的に、本発明の化合物およびラクトースもしくはデンプンのような適当な粉末ベース(担体物質)の吸入用の粉末ミックスを含む。ラクトースの使用が好ましい。それぞれのカプセルもしくはカートリッジは、一般的に、 $2\mu\text{g} \sim 150\mu\text{g}$ の各治療的活性成分を含み得る。あるいは、活性成分(複数を含む)は、賦形剤なしで供され得る。

40

【0474】

経鼻送達用の典型的な組成物には、吸入用に上記のものが含まれ、そして更に、経鼻ポンプにより投与され得る緩衝剤、抗菌剤、等張性修飾剤および粘膜接着剤のような常用の賦形剤を所望により併用してよい、水のような不活性ビークル中の溶液もしくは懸濁剤の形態での非加圧組成物を含む。

【0475】

典型的な皮膚および経皮製剤は、従来の水性または非水性ビークル、例えば、クリーム、軟膏、ローションもしくはペーストを含むか、または薬剤添加絆創膏、パッチもしくは膜の形態である。

【0476】

50

好ましくは、組成物は、単位投与量形態、例えば、錠剤、カプセル剤もしくは一定量のエアロゾル用量であって、それにより患者は単一用量を投与し得る。

【 0 4 7 7 】

治療効果を達成するために必要であるそれぞれの活性成分の量は、もちろん、特定の活性成分、投与経路、処置される対象、および処置されるべき特定の障害もしくは疾患によって変わり得る。

【 0 4 7 8 】

有効用量は、通常、1日当たり2 - 2 0 0 0 m g の活性成分の範囲である。一日投与量は、1日当たり1回以上の処置、好ましくは1ないし4回の処置で投与され得る。好ましくは、活性成分は、1日1回もしくは2回投与される。

10

【 0 4 7 9 】

活性剤の組合せ剤を用いるとき、全ての活性剤を同時に、または非常に短時間に投与し得ると考えられる。あるいは、1個または2個の活性剤を朝に摂取し、他の活性剤（複数可）を午後に摂取してよい。または、別の状況で、1個または2個の活性剤を、1日2回摂取し、他の活性剤（複数可）を、1日2回投与のどちらか一方と同時に、または別個に1日1回摂取してよい。好ましくは、少なくとも2個、より好ましくは全ての活性剤を、同時に摂取し得る。好ましくは、少なくとも2個、より好ましくは全ての活性剤を、混合物として投与してよい。

【 0 4 8 0 】

以下の製剤形態は、製剤例として記載される：

20

組成物例 1

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 (活性成分) 1 0 0 m g をそれぞれ含む 5 0 , 0 0 0 カプセルを、下記の製剤法に従い製造した：

【表 3】

活性成分	5 K g
ラクトース水和物	1 0 K g
コロイド状二酸化ケイ素	0 . 1 K g
トウモロコシデンプン	1 K g
ステアリン酸マグネシウム	0 . 2 K g

30

【 0 4 8 1 】

方法

上記の成分を 6 0 メッシュの篩いを通し、適するミキサーに入れ、5 0 , 0 0 0 個のゼラチンカプセルに充填した。

【 0 4 8 2 】

組成物例 2

5 - シクロプロピル - 2 - (5 - メチル - 6 - (3 - トリフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 3 - イルアミノ) 安息香酸 (活性成分) 5 0 m g をそれぞれ含む 5 0 , 0 0 0 個の錠剤を、下記の製造法に従い製造した：

40

【表 4】

活性成分	2 . 5 K g
微結晶セルロース	1 . 9 5 K g
スプレー乾燥したラクトース	9 . 9 5 K g
カルボキシメチルデンプン	0 . 4 K g
ステアリルフマル酸ナトリウム	0 . 1 K g
コロイド状二酸化ケイ素	0 . 1 K g

50

【 0 4 8 3 】

方法

全ての粉末を 0 . 6 m m 穴のスクリーンを通し、その後、適するミキサーで 2 0 分間混合し、9 m m ディスクおよび平面の斜端パンチを用いて 3 0 0 m g の錠剤に圧縮した。錠剤の崩壊時間は約 3 分であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 K	31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 フリオ・セサル・カストロ・パロミノ・ラリア
スペイン、エ - 0 8 3 3 0 プレミア・デ・マル (バルセロナ)、カリェ・エンリケ・グラナドス 2
9 番、クアルト
- (72)発明者 エンマ・テリカブラス・ベラルト
スペイン、エ - 0 8 1 7 3 バルセロナ、サント・クガト・デル・バリェス、カリェ・フランチェス
ク・カバネス 1 - 3 番、セグンド・プリメラ
- (72)発明者 モントセラト・エラ・ソラ
スペイン、エ - 0 8 9 0 3 ロスピタレト・デ・リョブレガト (バルセロナ)、エエセセ・ア、アテ
ィコ・プリメラ、リエラ・ブランカ 4 6 番
- (72)発明者 エロイサ・ナパロ・ロメロ
スペイン、エ - 0 8 0 1 1 バルセロナ、カリェ・コムテ・ドゥルヘル 2 0 番、プリメロ・セグンダ
- (72)発明者 シルビア・フォンケルナ・ボウ
スペイン、エ - 0 8 0 3 0 バルセロナ、バイソス 3、エエセセ・デ、パセイグ・デ・ラバナ 2 - 4
番
- (72)発明者 アランサス・カルドゥス・フィゲラス
スペイン、エ - 0 8 7 8 0 バルセロナ、パリエハ、カリェ・デル・リオ 2 1 番、クアルト・プリメ
ラ
- (72)発明者 マリア・エストレリャ・ロソヤ・トリビオ
スペイン、エ - 0 8 1 0 0 バルセロナ、モリエト・デル・バリェス、カリェ・プロダドレス 6 エフ
エ

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 3 0 7 (WO, A 1)
米国特許第 0 4 2 2 6 8 6 9 (US, A)
特開 2 0 0 7 - 0 1 5 9 5 2 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 7 7 6 3 9 (WO, A 1)
Journal of Medicinal Chemistry, 1977年, 20(10)
, 1242 - 1246
ROCZNIKI CHEMII, 1963年, 37(6), 679 - 681

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1957年, 5085 -
5086

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1957年, 4997 -
5001

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1954年, 2448 -
2455

CHEM. PHARM. BULL., 1995年, 43(2), 332 - 334

JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 1946年, 11, 463 - 4
68

JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1945年, 927 - 9
28

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)