

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-115166

(P2008-115166A)

(43) 公開日 平成20年5月22日(2008.5.22)

(51) Int.Cl.

**C07D 213/32** (2006.01)  
**C07D 213/61** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**C07D 213/79** (2006.01)  
**C07D 213/56** (2006.01)

F 1

C07D 213/32  
C07D 213/61 C S P  
A61K 31/44  
C07D 213/79  
C07D 213/56

テーマコード(参考)

4C055  
4C063  
4C086

審査請求 未請求 請求項の数 40 O L (全 149 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-262868 (P2007-262868)  
(22) 出願日 平成19年10月9日 (2007.10.9)  
(31) 優先権主張番号 特願2006-276719 (P2006-276719)  
(32) 優先日 平成18年10月10日 (2006.10.10)  
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 307010166  
第一三共株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号  
(74) 代理人 110000084  
特許業務法人アルガ特許事務所  
(74) 代理人 100068700  
弁理士 有賀 三幸  
(74) 代理人 100077562  
弁理士 高野 登志雄  
(74) 代理人 100096736  
弁理士 中嶋 俊夫  
(74) 代理人 100117156  
弁理士 村田 正樹  
(74) 代理人 100111028  
弁理士 山本 博人

最終頁に続く

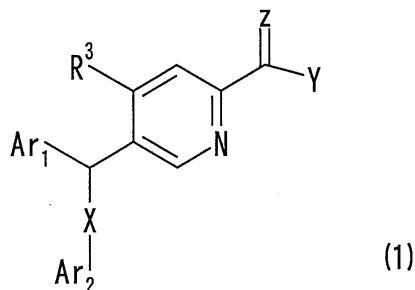
(54) 【発明の名称】 ピリジルフェニルメチルスルホン誘導体

## (57) 【要約】

【課題】 アミロイド蛋白の產生・分泌に対する強力な阻害作用を有し、アミロイド蛋白の產生・分泌異常に基づく各種疾患の予防・治療に有効な化合物の提供。

【解決手段】 一般式(1)

@



10

で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物、及びこれを含有する医薬。

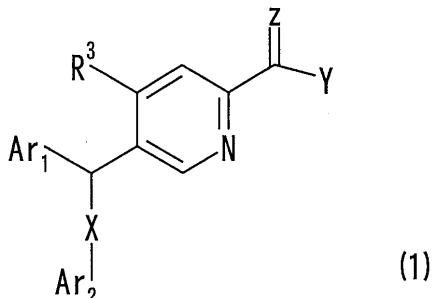
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式(1)

## 【化1】



10

20

30

40

50

[式中、Ar<sub>1</sub>は置換基を有するフェニル基を示し；

Ar<sub>2</sub>は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示し；

Xは-S-、-SO-、又は-SO<sub>2</sub>-を示し；

Yは水素原子、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示し、あるいは、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>はこれらが結合する窒素原子と一緒にになって飽和複素環基を形成し、さらに当該飽和複素環基が置換基を有していてもよいことを示す。)、又は-OR<sup>1</sup>’(式中、R<sup>1</sup>’は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。)を示し；

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し；

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。]で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 2】

Ar<sub>1</sub>が2,5-ジフルオロフェニル基又は2,3,6-トリフルオロフェニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 3】

Ar<sub>2</sub>が置換基を有することもあるフェニル基である、請求項1又は2に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 4】

置換基を有することもあるフェニル基がフェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、又は3,5-ジフルオロフェニル基である、請求項3に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 5】

Ar<sub>2</sub>が置換基を有することもある複素環基である、請求項1又は2に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 6】

置換基を有することもある複素環基が5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基、又はベンゾフラン-6-イル基である、請求項5に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 7】

Yが $-NR^1R^2$ （式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示し、あるいは、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>はこれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成され、さらに置換基を有することもある4～7員の飽和複素環基であることを示す。）である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 8】

10

R<sup>1</sup>が水素原子である、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 9】

R<sup>1</sup>がメチル基である、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 10】

20

R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、アセトキシメチル基、(ヒドロキシアセトキシ)メチル基、(カルボキシアセトキシ)メチル基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチル基、メチルチオプロピル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メチルカルボニルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基、2-クロロエチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキシメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、メルカプトメチル基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチル基、[2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、[2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシ]メチル基、[2-(カルボキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、アセチル基、又はメトキシ基である、請求項7～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 11】

30

R<sup>2</sup>が水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ジメチルアミノメチル基、又はメトキシ基である、請求項7～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 12】

40

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>がこれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成する飽和複素環であり、当該飽和複素環はさらに置換基を有することもある、請求項7に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 13】

置換基を有することもある4～7員の飽和複素環基が4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、3-オキソピペラジン-1-イル基、又はモルホリン-4-イル基である、請求項12に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 14】

Yが $-OR^{1'}$ （式中、R<sup>1'</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。）である、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 15】

R<sup>1'</sup>がメチル基である、請求項14に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項 16】

Zが酸素原子である請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

50

**【請求項 17】**

$A_{r_1}$ がメチル基である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 18】**

$A_{r_1}$ が2,5-ジフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO-であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 19】**

5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) スルフィニル] メチル] -N, N, 4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。  
10

**【請求項 20】**

$A_{r_1}$ が2,5-ジフルオロフェニル基又は2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ がフェニル基、4-フルオロフェニル基、又は6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基、アミノ基、(ジメチルアミノ)メチルアミノ基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチルアミノ基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチルアミノ基、[ (4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチルアミノ基、(ヒドロキシアセトキシ)メチルアミノ基、(カルボキシアセトキシ)メチルアミノ基、[ 2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基、[ 2-[ (ジメチルアミノ)アセトキシ]エトキシ]メチルアミノ基、又は[ 2-(カルボキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。  
20

**【請求項 21】**

$A_{r_1}$ が2,5-ジフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。  
。

**【請求項 22】**

5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) スルホニル] メチル] -N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。  
30

**【請求項 23】**

$A_{r_1}$ が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 24】**

5-[ [ (4-フルオロフェニル) スルホニル] (2,3,6-トリフルオロフェニル) メチル] -N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。  
40

**【請求項 25】**

$A_{r_1}$ が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ がフェニル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 26】**

N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[ (フェニルスルホニル) (2,3,6-トリフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2-カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 27】**

$A_{r_1}$ が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が6-(トリフルオロメチ

ル) ピリジン - 3 - イル基であり、Xが - SO<sub>2</sub> - であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基、(ジメチルアミノ)メチルアミノ基、(2 - ヒドロキシエトキシ)メチルアミノ基、(ピリジン - 3 - イルメトキシ)メチルアミノ基、[(4 - メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチルアミノ基、(ヒドロキシアセトキシ)メチルアミノ基、(カルボキシアセトキシ)メチルアミノ基、[2 - (ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基、[2 - [(ジメチルアミノ)アセトキシ]エトキシ]メチルアミノ基、又は[2 - (カルボキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基である、請求項20に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項28】

N - (1 - ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。 10

## 【請求項29】

N - [(ジメチルアミノ)メチル] - 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項30】

N - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル] - 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。 20

## 【請求項31】

4 - メチル - N - [(ピリジン - 3 - イルメトキシ)メチル] - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - カルボキサミド、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項32】

3 - [[ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] メトキシ] - 3 - オキソプロパン酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。 30

## 【請求項33】

[ [ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] メチル = [(4 - メトキシベンジル)オキシ] アセタート、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項34】

[ [ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] メチル = ヒドロキシアセタート、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項35】

3 - [2 - [[ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] メトキシ] エトキシ] - 3 - オキソプロパン酸、その塩、又はそれらの溶媒和物。 40

## 【請求項36】

2 - [[ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] スルホニル] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] ピリジン - 2 - イル] カルボニル] アミノ] メトキシ] エチル = ヒドロキシアセタート、その塩、又はそれらの溶媒和物。

## 【請求項37】

2 - [[ [ 4 - メチル - 5 - [[ [ 6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル] 50

] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メトキシ ] エチル = N , N - ジメチルグリシナート、その塩、又はそれらの溶媒和物。

**【請求項 38】**

請求項 1 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

**【請求項 39】**

アミロイド蛋白の產生及び / 又は分泌異常に起因する疾患の予防又は治療薬である、請求項 38 に記載の医薬。

**【請求項 40】**

アミロイド蛋白の產生及び / 又は分泌異常に起因する疾患がアルツハイマー病又はダウン症である、請求項 39 に記載の医薬。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は アミロイド蛋白の產生・分泌を阻害する作用を有する新規な化合物、及びアミロイド蛋白の產生・分泌異常に起因する種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、アミロイド沈着に關係する他の疾患の治療薬に関する。

**【背景技術】**

**【0002】**

アルツハイマー病は神経細胞の変性、脱落と共に老人斑の形成と神経原線維変化の病理的特徴を有する神経変性疾患である。アルツハイマー病は記憶、認識、思考、判断等が進行的に損失する痴呆症状を引き起こし、最終的に死に至らせる。現在まで本疾病を予防、治療する有効な方法は知られていない。

**【0003】**

脳内に沈着した老人斑を構成する主たる蛋白質は アミロイド蛋白 ( amyloid protein、A<sub>β</sub> ) であり、39 - 43 個のアミノ酸から成る。アミロイド蛋白は細胞障害性を示し、これによりアルツハイマー病が引き起こされると考えられている ( 非特許文献 1 )。細胞から分泌される アミロイド蛋白は主に 40 個あるいは 42 個のアミノ酸から成るポリペプチドであり、特に 42 個から成る アミロイド蛋白はより凝集性が強く早期に脳内に沈着すること、及び細胞毒性が強いことが知られている ( 非特許文献 2 )。アミロイド蛋白はユビキチナスに生体で産生されているが、本来の機能は明らかとなっていない。

**【0004】**

アミロイド蛋白は膜蛋白であるアミロイド前駆体蛋白 ( APP ) からのプロセッシングにより産生される。家族性アルツハイマー病患者の中には APP 遺伝子に変異が認められる症例が存在する。また、この変異 APP 遺伝子が導入された細胞では アミロイド蛋白の產生・分泌量が増加することが知られている。これらのことから、アミロイド蛋白の產生・分泌を阻害する薬剤はアルツハイマー病の予防又は治療に有効であると考えられる。

**【0005】**

APP から アミロイド蛋白が切り出される過程において、アミロイド蛋白 N 末側の切断に関与する セクレターゼとしてアスパラギン酸プロテアーゼである BACE ( C 側 APP 切断酵素 ) ( 非特許文献 3 ) や Asp1 ( 非特許文献 4 ) が報告されている。他方、C 末側を切断する セクレターゼについては、プレセニリンがその一部を構成していることが強く示唆されている ( 非特許文献 5 )。これら セクレターゼや セクレターゼの阻害剤が報告されているが、その多くはペプチド性の化合物である。

**【0006】**

SIMTH らは特許文献 1 においてスルホンアミド骨格を有し、アミロイド蛋白産生を制御する化合物を開示している。また BELANGER らは特許文献 2 においてビシク

10

20

30

40

50

ロアルキルスルホンアミド骨格を有し、セクレターゼを阻害する化合物を開示している。さらに、特許文献3、4及び5には、アミロイド蛋白産生を抑制する活性を有する化合物が開示されている。また特許文献6、7及び8にもセクレターゼを阻害するジアリールスルホン化合物が開示されている。さらに特許文献9及び10には、アミロイド蛋白産生を抑制する化合物が開示されている。一方、特許文献11にはアミロイド蛋白の凝集を阻害するチオナフタレン誘導体が開示されている。

- 【特許文献1】国際公開第00/50391号パンフレット
- 【特許文献2】国際公開第01/70677号パンフレット
- 【特許文献3】国際公開第02/40451号パンフレット
- 【特許文献4】国際公開第02/40508号パンフレット
- 【特許文献5】国際公開第02/47671号パンフレット
- 【特許文献6】国際公開第02/081433号パンフレット
- 【特許文献7】国際公開第02/081435号パンフレット
- 【特許文献8】国際公開第03/018543号パンフレット
- 【特許文献9】国際公開第03/055850号パンフレット
- 【特許文献10】国際公開第05/000798号パンフレット

【特許文献11】特開平9-95444号公報

- 【非特許文献1】サイエンス、259巻、514頁(1993)

- 【非特許文献2】ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー、270巻、701  
3頁(1995)

- 【非特許文献3】サイエンス、286巻、735頁(1999)

- 【非特許文献4】モレキュラー アンド セルラー ニューロサイエンス、16巻、60  
9頁(2000)

- 【非特許文献5】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、44巻、2039頁  
(2001)

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明の目的は、アミロイド蛋白の産生・分泌に対する強力な阻害作用を有し、アミロイド蛋白の産生・分泌異常に基づく各種疾患の予防・治療に有効な化合物を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明者は、種々検討した結果、下記一般式(1)で表されるピリジルフェニルメチルスルフィド化合物、ピリジルフェニルメチルスルホキシド化合物、及びピリジルフェニルメチルスルホン化合物が強力にセクレターゼを阻害することによりアミロイド蛋白の産生・分泌を抑制し、したがってアミロイド蛋白の産生・分泌異常に起因する各種疾患の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次の一般式(1)

#### 【0009】

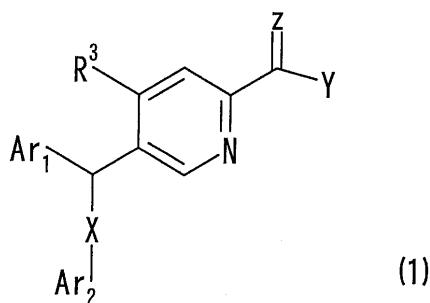
10

20

30

40

## 【化1】



10

## 【0010】

[式中、Ar<sub>1</sub>は置換基を有するフェニル基を示し；

Ar<sub>2</sub>は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示し；

Xは-S-、-SO-、又は-SO<sub>2</sub>-を示し；

Yは水素原子、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示し、あるいは、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>はこれらが結合する窒素原子と一緒にになって飽和複素環基を形成し、さらに当該飽和複素環基は置換基を有していてもよいことを示す。）、又は-OR<sup>1</sup>（式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。）を示し；

Zは酸素原子又は硫黄原子を示し；

R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。]で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

20

## 【0011】

また本発明は、上記一般式（1）で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

30

## 【発明の効果】

## 【0012】

本発明により、医薬的に種々の疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症又はアミロイド沈着に関係する他の疾患を予防、治療する手段を提供できる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0013】

一般式（1）で示される化合物について以下に説明する。

## 【0014】

Ar<sub>1</sub>は置換基を有するフェニル基を示す。

## 【0015】

ここで当該フェニル基は、ハロゲン原子及びハロゲン原子又は水酸基で置換されることもある低級アルキル基からなる群から選ばれる1～3個の原子又は基を置換基として有する。置換基の数は、2個又は3個であることが望ましい。複数の基が置換している場合、それらの置換基は同一の原子又は基であってもよく、一部が異なった原子及び／又は基であってもよく、全てが異なった原子及び／又は基であってもよい。

40

## 【0016】

置換基が2個である場合、その置換位置は2位と5位が好ましく、置換基が3個である場合は、2位、3位、及び6位であることが好ましい。

## 【0017】

次に、Ar<sub>1</sub>で示されるフェニル基に置換される原子及び置換基について以下に説明す

50

る。

【0018】

ハロゲン原子は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。この中で、塩素原子及びフッ素原子が好ましく、特にフッ素原子が好ましい。

【0019】

ハロゲン原子または水酸基で置換されることもある低級アルキル基とは、無置換の低級アルキル基の他、前記ハロゲン原子又は水酸基で置換された低級アルキル基を意味する。

【0020】

低級アルキル基は、炭素数が1～6個である直鎖状、分岐鎖状又は環状アルキル基を意味する。したがって、低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロプロビルエチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

10

【0021】

ハロゲン原子又は水酸基で置換された低級アルキル基において、ハロゲン原子や水酸基の置換する数は置換し得る限りにおいて限定はないが、1～3個が好ましい。また、複数の原子又は基が置換する場合、同一の原子又は基が置換しても良いし異なった原子又は基が置換しても良いが、同一の原子が置換していることが好ましい。したがって、ハロゲン原子または水酸基で置換された低級アルキル基としては、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2-ジフルオロエチル基、2-トリフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、1-ジフルオロエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

20

【0022】

したがって、Ar<sub>1</sub>の具体例としては、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、2,3,6-トリクロロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,3,5-トリフルオロフェニル基、2,3,6-トリフルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、3-クロロ-2-メチルフェニル基、3-フルオロ-2-メチルフェニル基、5-クロロ-2-メチルフェニル基、5-フルオロ-2-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルフェニル基、2-クロロメチルフェニル基、3-クロロメチルフェニル基、2-ジクロロメチルフェニル基、3-ジクロロメチルフェニル基、2-トリクロロメチルフェニル基、3-トリクロロメチルフェニル基、2-フルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-クロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-ジクロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-トリクロロメチルフェニル基、2-クロロ-5-フルオロメチルフェニル基、2-クロロ-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-フルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-ジフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-クロロメチルフェニル基、5-クロロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-クロロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-ジクロロメチルフェニル基、2-フルオロ-5-トリクロロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル基、5-フルオロ-2-クロロメチルフェニル基、5-クロロ-2-フルオロメチルフェニル基、5-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル基。

30

40

50

50

フルオロ - 2 - フルオロメチルフェニル基、5 - フルオロ - 2 - ジフルオロメチルフェニル基、5 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチルフェニル基、2 - メチル - 5 - クロロメチルフェニル基、2 - メチル - 5 - フルオロメチルフェニル基、2 - メチル - 5 - ジフルオロメチルフェニル基、2 - メチル - 5 - トリフルオロメチルフェニル基、2 - クロロメチル - 5 - メチルフェニル基、2 - フルオロメチル - 5 - メチルフェニル基、2 - ジフルオロメチル - 5 - メチルフェニル基、2 - フルオロフェニル基、2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル基、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシメチルフェニル基、5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシメチルフェニル基、2 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチルフェニル基、2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチルフェニル基、2 , 3 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシメチルフェニル基、2 , 6 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシメチルフェニル基等が挙げられる。この中で、2 , 5 - ジフルオロフェニル基及び2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル基が好ましい。

10

## 【0023】

次に、 $A_{r_2}$ について以下に説明する。

## 【0024】

$A_{r_2}$ は置換基を有することもあるフェニル基又は置換基を有することもある複素環基を示す。

## 【0025】

ここで、置換基を有することもあるフェニル基とは、無置換のフェニル基の他、ハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基、水酸基、置換されることもある低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる、1個又は同一もしくは異なった2個の置換基を有するフェニル基を意味する。置換基が1個である場合、その置換位置は4位であることが好ましく、置換基が2個である場合は、3位と4位又は3位と5位が置換されていることが好ましい。

20

## 【0026】

当該フェニル基の置換基であるハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基とは、前記 $A_{r_1}$ の置換基として説明したハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基と同様の基を意味する。

## 【0027】

当該フェニル基の置換基である置換されることもある低級アルコキシ基における低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基を構成成分とするアルコキシ基を意味し、これらの低級アルコキシ基はハロゲン原子でさらに置換されていてもよい。したがって、置換されることもある低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキシリオキシ基、シクロプロピルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基等を挙げることができ、これらの中でメトキシ基およびトリフルオロメトキシ基が好ましい。

30

## 【0028】

当該フェニル基の置換基であるハロゲン原子としては、前記 $A_{r_1}$ 上の置換基として説明をしたハロゲン原子と同様のものを挙げることができ、塩素原子とフッ素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

40

## 【0029】

置換基を有することもある複素環基における複素環基は、単環または二環性の複素環基を意味し、具体的には、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、チオフェン - 2 - イル基、ベンゾフラン - 6 - イル基、ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル基、又はピリミジン - 5 - イル基等を意味する。これらの複素環には、 $A_{r_2}$ が置換基を有することもあるフェニル基である場合と同様に、ハロゲン原子で置換されることもある低級アルキル基、水酸基、置換されることもある低級アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選ばれる1つ又は同一若しくは異なった2個の基又は原子が置換していくてもよい。すなわち、複数の基又は原子が置換している場合、これらの基又は原子は同一でもいいし、それ

50

それ異なっていてもよい。

【0030】

$\text{Ar}_2$ が置換基を有するピリジン-2-イル基、置換基を有するピリジン-3-イル基又はピリミジン-5-イル基である場合、置換基が硫黄原子との結合に対してパラ位に1箇所置換していることが好ましい。すなわち、 $\text{Ar}_2$ が置換基を有するピリジン-2-イル基である場合、5位に基又は原子が置換していることが好ましく、 $\text{Ar}_2$ が置換基を有するピリジン-3-イル基である場合、6位に基又は原子が置換していることが好ましく、 $\text{Ar}_2$ が置換基を有するピリミジン-5-イル基である場合、2位に基又は原子が置換していることが好ましい。

【0031】

したがって、 $\text{Ar}_2$ として、具体的には、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、4-シクロブチルフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロヘキシリフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2-メチル-4-エチルフェニル基、3-メチル-4-エチルフェニル基、3-エチル-4-メチルフェニル基、4-クロロメチルフェニル基、4-ジクロロメチルフェニル基、4-トリクロロメチルフェニル基、2-フルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、3-ジフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロメチルフェニル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリクロロメチル-3-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチル-3-メチルフェニル基、5-トリクロロメチル-3-メチルフェニル基、5-トリフルオロメチル-3-メチルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-フルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-ジフルオロメチルフェニル基、5-クロロ-3-メチルフェニル基、5-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-エトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-エトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-エトキシフェニル基、4-クロロ-3-エトキシフェニル基；ピリジン-2-イル基、3-メチルピリジン-2-イル基、4-メチルピリジン-2-イル基、5-メチルピリジン-2-イル基、6-メチルピリジン-2-イル基、5-(クロロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(ジクロロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(フルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル基、5-ヒドロキシピリジン-2-イル基、5-メトキシピリジン-2-イル基、5-エトキシピリジン-2-イル基、3-クロロピリジン-2-イル基、3-フルオロピリジン-2-イル基、4-クロロピリジン-2-イル基、4-フルオロピリジン-2-イル基、5-クロロピリジン-2-イル基、5-フル

10

20

30

40

50

オロピリジン - 2 - イル基、6 - クロロピリジン - 2 - イル基、6 - フルオロピリジン - 2 - イル基、5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - クロロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - トリフルオロメチル - 4 - メチルピリジン - 2 - イル基；ピリジン - 3 - イル基、2 - メチルピリジン - 3 - イル基、4 - メチルピリジン - 3 - イル基、5 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - (クロロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - (ジクロロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - (トリクロロメチル)ピリジン - 3 - イル基、2 - (フルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、2 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、4 - (フルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、4 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (フルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - (フルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - メトキシピリジン - 3 - イル基、2 - クロロピリジン - 3 - イル基、2 - フルオロピリジン - 3 - イル基、4 - クロロピリジン - 3 - イル基、5 - フルオロピリジン - 3 - イル基、6 - クロロピリジン - 3 - イル基、6 - フルオロピリジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル基、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチルピリジン - 3 - イル基；チオフェン - 2 - イル基、3 - メチルチオフェン - 2 - イル基、4 - メチルチオフェン - 2 - イル基、5 - メチルチオフェン - 2 - イル基、5 - トリクロロメチルチオフェン - 2 - イル基、5 - トリフルオロメチルチオフェン - 2 - イル基、5 - ヒドロキシチオフェン - 2 - イル基、5 - クロロチオフェン - 2 - イル基、5 - フルオロチオフェン - 2 - イル基；ベンゾフラン - 6 - イル基、3 - メチルベンゾフラン - 6 - イル基、5 - メチルベンゾフラン - 6 - イル基；2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル基、3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル基、5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル基；ピリミジン - 5 - イル基、2 - メチルピリミジン - 5 - イル基、2 - フルオロピリミジン - 5 - イル基、2 - トリクロロメチルピリミジン - 5 - イル基、2 - トリフルオロメチルピリミジン - 5 - イル基等を例示することができる。

この中でフェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、4 - トリクロロメチルフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル基、3 , 4 - ジフルオロフェニル基、3 , 5 - ジフルオロフェニル基、4 - クロロ - 3 - メチルフェニル基、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル基、5 - クロロピリジン - 2 - イル基、5 - フルオロピリジン - 2 - イル基、5 - メチルピリジン - 2 - イル基、5 - (フルオロメチル)ピリジン - 2 - イル基、5 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル基、6 - クロロピリジン - 3 - イル基、6 - フルオロピリジン - 3 - イル基、6 - メチルピリジン - 3 - イル基、6 - (フルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル基、2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル基、5 - クロロチオフェン - 2 - イル基、5 - フルオロチオフェン - 2 - イル基、ベンゾフラン - 6 - イル基、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル基等が好ましく、フェニル基、4 - メチルフェニル基、4 - トリフルオロメチルフェニル基、4 - クロロフェニル基、4 - フルオロフェニル基、4 - メトキシフェニル基、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル基、3 , 4 - ジフルオロフェニル基、4 - クロロ - 3 - メチルフェニル基、4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル基、3 , 5 - ジフルオロフェニル基、5 - (トリフルオロメチル)ピリ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - イル基、6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル基、及びベンゾフラン - 6 - イル基がさらに好ましい。

【0032】

Xは、-S-、-SO-又は-SO<sub>2</sub>-を示す。一般式(1)で表される化合物であって、Xが、-SO-又は-SO<sub>2</sub>-である化合物は、特にin vivoにおいて好ましい作用を発揮することがある。

【0033】

Yは、水素原子、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、又は-OR<sup>1</sup>を示す。

【0034】

Yが-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>である場合、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>としては、具体的には以下に記す基を例示することができるが、生体内で代謝を受けてYとして-NH<sub>2</sub>を生成するような基であれば、特に制限はない。

【0035】

R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、又は水酸基を意味する。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1~6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味し、メチル基及びエチル基が好ましい。R<sup>1</sup>としては、水素原子又はメチル基が特に好ましい。

【0036】

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換基を有することもある低級アルキル基、低級アルカノイル基、置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアミノ基、ホスホノ基、置換基を有することもあるフェニル基、又は置換基を有することもある芳香族複素環基を示す。

【0037】

R<sup>2</sup>が置換基を有することもある低級アルキル基である場合の置換基を有することもある低級アルキル基とは、無置換の低級アルキル基の他、低級アルカノイル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、置換基を有することもある低級アルコキシ基、置換基を有することもあるアセトキシ基、メルカブト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、置換基を有することもあるアミノ基、ハロゲン原子、置換基を有することもあるフェニル基、及び置換基を有することもある芳香族複素環基からなる群から選ばれる1~3個の基を置換基として有する低級アルキル基を意味する。複数の基が置換している場合、それらは同一でもよいし、一部同一でも良いし、全てが異なっていてもよい。

【0038】

ここで、置換基を有することもある低級アルキル基における低級アルキル基としては、前記と同様のものが挙げられるが、メチル基、エチル基、プロピル基、及びtert-ブチル基が好ましく、メチル基又はエチル基がさらに好ましい。

【0039】

次に、R<sup>2</sup>が置換基を有することもある低級アルキル基である場合の低級アルキル基上の置換基について説明する。

【0040】

低級アルカノイル基とは、炭素数2~6個の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0041】

低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルキル基をその構成成分として有する低級アルコキシカルボニル基を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等を意味する。

【0042】

置換基を有することもある低級アルコキシ基における低級アルコキシ基とは、Ar<sub>2</sub>上の置換基として説明した低級アルコキシ基と同様の基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基

10

20

30

40

50

、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基等が挙げられる。この中で、メトキシ基とエトキシ基が好ましい。これら低級アルコキシ基はさらにカルボキシル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ヒドロキシアセトキシ基、アミノアセトキシ基、メチルアミノアセトキシ基、ジメチルアミノアセトキシ基、カルボキシアセトキシ基、カルボキシプロピオニルオキシ基、カルボキシブチリルオキシ基、水酸基あるいはピリジル基等の複素環基で置換されていてもよい。したがって、置換基を有することもある低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、2 - ヒドロキシエトキシ基、ピリジン - 3 - イル - メトキシ基、(ヒドロキシアセトキシ)メトキシ基、(アミノアセトキシ)メトキシ基、(2 - カルボキシアセトキシ)メトキシ基、(3 - カルボキシプロピオニルオキシ)メトキシ基、2 - (ヒドロキシアセトキシ)エトキシ基、2 - (アミノアセトキシ)エトキシ基、2 - [(ジメチルアミノ)アセトキシ]エトキシ基、2 - (カルボキシアセトキシ)エトキシ基等を好ましい基としてあげることができ、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、2 - ヒドロキシエトキシ基、ピリジン - 3 - イル - メトキシ基、2 - (ヒドロキシアセトキシ)エトキシ基、2 - [(ジメチルアミノ)アセトキシ]エトキシ基、(2 - カルボキシアセトキシ)エトキシ基等をさらに好ましい基としてあげることができる。

10

## 【0043】

置換基を有することもあるアセトキシ基とは、無置換のアセトキシ基の他、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、ベンジルオキシ基、メトキシベンジルオキシ基等の基を置換基として有するアセトキシ基を意味し、例えば、アセトキシ基、ヒドロキシアセトキシ基、カルボキシアセトキシ基、アミノアセトキシ基、ベンジルオキシアセトキシ基、(4 - メトキシベンジル)オキシアセトキシ基等を例示することができる。

20

## 【0044】

低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、tert - プチルチオ基、シクロプロピルチオ基等を例示することができる。

## 【0045】

低級アルキルスルフィニル基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルスルフィニル基を意味し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、tert - プチルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基等を例示することが出来る。

30

## 【0046】

低級アルキルスルホニル基とは、前記低級アルキル基を構成成分として有する低級アルキルスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、tert - プチルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基等を例示することができる。

## 【0047】

置換基を有することもあるアミノ基とは、無置換のアミノ基の他、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、及び含窒素複素環基からなる群から選ばれる、1個の置換基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、tert - プトキシカルボニルアミノ基等を例示することができる。これらの中でジメチルアミノ基が好ましい。

40

## 【0048】

ハロゲン原子としては、前記と同様、塩素原子、フッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

## 【0049】

置換基を有することもあるフェニル基とは、無置換のフェニル基の他、1 ~ 3個の水酸

50

基または低級アルコキシ基で置換されたフェニル基を意味する。置換基の置換位置に特に限定は無く、また、複数の置換基を有する場合、同一の置換基で置換されていてもよいし、一部が同一であってもよく、すべてが異なった基であってもよい。したがって、置換されることもあるフェニル基の具体例としては、フェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、3,4-ジヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル基、3,5-ジヒドロキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4,5-トリメトキシフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0050】

置換基を有することもある芳香族複素環基とは、上記低級アルキル基で置換されることもある含窒素芳香族複素環基を意味し、無置換のピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基の他、メチルピリジル基、メチルピリダジニル基、メチルピリミジニル基、メチルピラジニル基等を意味する。

10

#### 【0051】

さらに、R<sup>2</sup>が水酸基で置換された低級アルキル基である場合、当該水酸基は、生体内で加水分解されて当該水酸基を生成し得る置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基の種類に特に限定は無く、そのような性質があることが一般的に知られている置換基を用いることができ、例えば置換されたカルボニル基やホスホノ基のようにエステル結合等を生じさせる置換基を例として挙げができる。置換されたカルボニル基として具体的には、アルカノイル基、ベンゾイル基、芳香族複素環カルボニル基等を例示することができる。これらの基は、水酸基、アミノ基やカルボキシル基でさらに置換されるものであってもよい。したがって、置換基を有することもある低級アルキル基における置換基として、さらにプロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、オキザリルオキシ基、カルボキシプロピオニルオキシ基、カルボキシブチリルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、カルボキシベンゾイルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、カルボキシピリジルカルボニルオキシ基、ホスホノオキシ基等を挙げができる。

20

#### 【0052】

したがって、R<sup>2</sup>における置換基を有することもある低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、2-メチルペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基；アセチルメチル基、1-アセチルエチル基、2-アセチルエチル基、3-アセチルプロピル基；カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基；メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、2-ブトキシカルボニルエチル基、2-tert-ブトキシカルボニルエチル基；ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシメチル-2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシシクロプロピル基、2-ヒドロキシシクロブチル基、4-ヒドロキシシクロヘキシル基；プロピオニルオキシメチル基、ブチリルオキシメチル基、オキザリルオキシ基、カルボキシプロピオニルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、カルボキシベンゾイルオキシメチル基、ピリジルカルボニルオキシメチル基、カルボキシピリジルカルボニルオキシメチル基、ホスホノオキシメチル基；メトキシメチル基、エトキシメチル基、カルボキシメトキシメチル基、メトキシカルボニルメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、(ヒドロキシアセトキシ)エトキシメチル基、2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシメチル基、(2-カルボキシアセトキシ)エトキシメチル基、2-(3-カルボキシブ

30

40

50

ロピオニルオキシ)エトキシメチル基、(ピリジン-3-イル-メトキシ)メチル基、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシイソプロピル基、メトキシブチル基；アセトキシメチル基、(ヒドロキシアセトキシ)メチル基、(カルボキシアセトキシ)メチル基、(アミノアセトキシ)メチル基、(ベンジルオキシアセトキシ)メチル基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチル基；メルカプトメチル基；メチルチオメチル基、エチルチオメチル基、2-メチルチオエチル基、2-エチルチオエチル基、3-メチルチオプロピル基、2-メチルチオプロピル基、3-エチルチオプロピル基；メチルスルフィニルメチル基、エチルスルフィニルメチル基、2-メチルスルフィニルエチル基、2-エチルスルフィニルエチル基、3-メチルスルフィニルプロピル基、3-エチルスルフィニルプロピル基；メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基、2-メチルスルホニルエチル基、2-エチルスルホニルエチル基、3-メチルスルホニルプロピル基；アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基、プロピオニルアミノメチル基、ブチリルアミノメチル基、2-アミノエチル基、2-アセチルアミノエチル基、2-プロピオニルアミノエチル基、2-ブチリルアミノエチル基、1-アセチルアミノエチル基、1-プロピオニルアミノエチル基、1-ブチリルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノメチル基、エトキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノメチル基、2-メトキシカルボニルアミノエチル基、2-エトキシカルボニルアミノエチル基、2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基；クロロメチル基、フルオロメチル基、2-クロロエチル基、2-フルオロエチル基；フェニルメチル基、3-ヒドロキシフェニルメチル基、3,4-ジヒドロキシフェニルメチル基、3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルメチル基、3,5-ジヒドロキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニルメチル基、3,4-ジメトキシフェニルメチル基、3,4,5-トリメトキシフェニルメチル基；2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、3-メチル-4-ピリジルメチル基、2-ピリダジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、2-ピラジニルメチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、1H-ピラゾール-5-イルメチル基、1H-トリアゾール-5-イルメチル基等を例示することができる。

#### 【0053】

$R^2$ が低級アルカノイル基である場合の低級アルカノイル基とは、炭素数2~6個の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

#### 【0054】

$R^2$ が置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基である場合の置換基を有することもあるアルコキシカルボニル基とは、水酸基または芳香族複素環基で置換されることもある上記アルコキシカルボニル基を意味し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2-ヒドロキシエトキシカルボニル基、ピリジルメトキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0055】

$R^2$ が置換基を有することもある低級アルコキシ基である場合の置換基を有することもある低級アルコキシ基とは、水酸基または芳香族複素環基で置換されることもある上記低級アルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、2-ヒドロキシエトキシ基、2-ピリジルメトキシ基等を挙げることができる。

#### 【0056】

$R^2$ が置換基を有することもあるアミノ基である場合の置換基を有することもあるアミノ基とは、無置換のアミノ基の他メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ピリジルアミノ基、アセチルアミノ基等を意味する。さらに置換基を有することもあるアミノ基は、当該アミノ基を構成する窒素原子を構成成分として含む置換基を有する脂肪族複素環基であってもよく、例えば、モルホリン-4-イル基、ペリジノ基、ピペラジニル基、4-メチルピペラジニル基等を例示すること

10

20

30

40

50

ができる。

【0057】

$R^2$ が置換基を有することもあるフェニル基である場合の置換基を有することもあるフェニル基としては、無置換のフェニル基の他、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、及びジメチルアミノカルボニル基からなる群から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を意味する。これらの置換基は当該フェニル基とアミノ基との結合に対してパラ位に置換していることが望ましい。したがって、置換基を有することもあるフェニル基としては、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、4-アミノカルボニルフェニル基、4-メチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジメチルアミノカルボニルフェニル基等を例示することができる。  
10

【0058】

$R^2$ が置換基を有することもある芳香族複素環基である場合の芳香族複素環基としては、5員または6員の含窒素芳香族複素環基、例えば、2-ピリジル基、3-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、2-ピリダジニル基、1H-イミダゾール-2-イル基、1H-ピラゾール-5-イル基、1H-トリアゾール-5-イル基等を挙げることが出来る。

【0059】

これらの中で、 $R^2$ としては、水素原子、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、4-ヒドロキシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル基、アセトキシメチル基、(ヒドロキシアセトキシ)メチル基、(カルボキシアセトキシ)メチル基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチル基、メチルチオプロピル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メチルカルボニルアミノエチル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基、2-クロロエチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキシメトキシメチル基、メトキシカルボニルメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチル基、[2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、[2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシ]メチル基、[2-(カルボキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、メルカプトメチル基、アセチル基、及びメトキシ基等を好ましい基として挙げることができ、また、水素原子、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アセトキシメチル基、(ヒドロキシアセトキシ)メチル基、(カルボキシアセトキシ)メチル基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチル基、メチルスルフィニルプロピル基、メチルスルホニルプロピル基、メトキシカルボニルアミノエチル基、ジメチルアミノメチル基、カルボキシメトキシメチル基、エトキシカルボニルメトキシメチル基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチル基、[2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、[2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシ]メチル基、[2-(カルボキシアセトキシ)エトキシ]メチル基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル基、メルカプトメチル基、アセチル基、及びメトキシ基をさらに好ましい基として挙げることができる。さらに最も好ましい基としては、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ジメチルアミノメチル基、及びメトキシ基を挙げることができる。  
20  
30  
40

【0060】

-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>で示される置換基としては、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、(ヒドロキシメチル)アミノ基、N-メチル-N-(ヒドロキシメチル)アミノ基、(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基を好ましい基として挙げることができる。  
50

## 【0061】

また、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、これらの基が結合している窒素原子と一緒にになって飽和複素環基を形成してもよい。この場合の飽和複素環基は、当該窒素原子の他に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる同一または異なった1～3個の原子を構成成分として有していてもよい4～7員の飽和複素環基を意味し、具体例としてはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモモルホリニル基等が挙げられる。

10

## 【0062】

これらのうち、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基およびホモピペラジニル基が好ましく、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基およびチオモルホリニル基がより好ましい。

## 【0063】

これら4～7員の飽和複素環基には、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、水酸基、オキソ基、アミノ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる1個または同一若しくは異なった2～3個の基が置換していてもよい。これらの置換基は置換し得る限りにおいて、同じ原子に置換していても良いし異なった原子に置換していても良い。当該飽和複素環基に置換し得る低級アルキル基とハロゲン原子としては、前記と同様のものが挙げられる。

20

## 【0064】

4～7員の飽和複素環基がチオモルホリニル基である場合、1個または2個のオキソ基が硫黄原子に置換している場合が好ましい。

## 【0065】

したがって、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>がこれらが結合している窒素原子と一緒にになって置換基を有することもある4～7員の飽和の複素環基を形成する場合の具体例としては、アゼチジン-1-イル基、3-メチルアゼチジン-1-イル基、2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、2-オキソアゼチジン-1-イル基、3-オキソアゼチジン-1-イル基、3-フルオロアゼチジン-1-イル基、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル基；ピロリジン-1-イル基、2,2-ジメチルピロリジン-1-イル基、3,3-ジメチルピロリジン-1-イル基、2-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3,4-ジヒドロキシメチルピロリジン-1-イル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、3-オキソピロリジン-1-イル基、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル基、3-アミノピロリジン-1-イル基；ピラゾリジン-1-イル基、2-メチルピラゾリジン-1-イル基、2-ヒドロキシピラゾリジン-1-イル基、3-オキソピラゾリジン-1-イル基、3,5-ジオキソピラゾリジン-1-イル基；イミダゾリジン-1-イル基、3-メチルイミダゾリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-オキソイミダゾリジン-1-イル基、2,2-ジメチルピペリジン-1-イル基、3,3-ジメチルピペリジン-1-イル基、4,4-ジメチルピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、2-オキソピペリジン-1-イル基、4-オキソピペリジン-1-イル基、4-アミノピペリジン-1-イル基、4-フルオロピペリジン-1-イル基、4-クロロピペリジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル基、4,4-ジフルオロピペリジン

30

40

50

- 1 - イル基、3 , 3 - ジクロロピペリジン - 1 - イル基、4 , 4 - ジクロロピペリジン  
 - 1 - イル基；ピペラジン - 1 - イル基、4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、4 - エチルピペラジン - 1 - イル基、4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル基、2 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル基、3 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル基、4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル基、4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル基、2 , 2 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、3 , 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、2 , 6 - ジメチルピペラジン - 1 - イル基、2 - シクロプロピル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 - シクロプロピル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 , 4 , 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル基、2 , 2 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル基、3 , 3 , 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル基、4 - ヒドロキシメチルピペラジン - 1 - イル基、4 - ヒドロキシピペラジン - 1 - イル基、2 - オキソピペラジン - 1 - イル基、3 - オキソピペラジン - 1 - イル基、2 - オキソ - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 - オキソ - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル基、2 , 6 - ジオキソピペラジン - 1 - イル基、2 , 3 - ジオキソ - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 , 5 - ジオキソ - 4 - メチルピペラジン - 1 - イル基、3 , 3 , 4 - トリメチル - 5 - オキソピペラジン - 1 - イル基、2 , 2 , 4 - トリメチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル基；ヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、2 - メチルヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、3 , 3 - ジメチルヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、4 , 4 - ジメチルヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、6 - ヒドロキシヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、3 - オキソヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基、6 - オキソヘキサヒドロピリダジン - 1 - イル基；ヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、2 - メチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、3 - メチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、2 , 2 - ジメチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、4 , 4 - ジメチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、5 , 5 - ジメチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、6 , 6 - ジメチルヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、2 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、4 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、5 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基、6 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 1 - イル基；モルホリン - 4 - イル基、2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル基、3 , 3 - ジメチルモルホリン - 4 - イル基；チオモルホリン - 4 - イル基、2 , 2 - ジメチルチオモルホリン - 4 - イル基、3 , 3 - ジメチルチオモルホリン - 4 - イル基、2 - オキソチオモルホリン - 4 - イル基、1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル基；ホモピペラジン - 1 - イル基、2 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、4 - シクロプロピルホモピペラジン - 1 - イル基、2 , 2 - ジメチルホモピペラジン - 1 - イル基、3 , 3 - ジメチルホモピペラジン - 1 - イル基、5 , 5 - ジメチルホモピペラジン - 1 - イル基、6 , 6 - ジメチルホモピペラジン - 1 - イル基、7 , 7 - ジメチルホモピペラジン - 1 - イル基、3 , 4 , 5 - トリメチルホモピペラジン - 1 - イル基、2 - オキソホモピペラジン - 1 - イル基、3 - オキソホモピペラジン - 1 - イル基、5 - オキソホモピペラジン - 1 - イル基、6 - オキソホモピペラジン - 1 - イル基、7 - オキソホモピペラジン - 1 - イル基、2 - オキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、3 - オキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、5 - オキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、6 - オキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、7 - オキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基、2 , 3 - ジオキソ - 4 - メチルホモピペラジン - 1 - イル基等が挙げられる。この中で、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル基、3 - オキソピペラジン - 1 - イル基、及びモルホリン - 1 - イル基が好ましい。

## 【0066】

Yが-OR<sup>1</sup>である場合、R<sup>1</sup>は、水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1~6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味し、これらは例えば1~2個の水酸基で置換されていてもよい。水酸基の置換位置は、置換し得る限りにおいて特に限定はない。したがって、R<sup>1</sup>として

10

20

30

40

50

は、水素原子、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。これらの中で、水素原子、メチル基及びエチル基が好ましい。

## 【0067】

Zは、酸素原子または硫黄原子を示す。

## 【0068】

R<sup>3</sup>は、水素原子、低級アルキル基、又はハロゲン原子を示す。低級アルキル基は、前記同様、炭素数が1～6個の直鎖状、分鎖状又は環状のアルキル基を意味する。ハロゲン原子も前記と同様の基を示す。これらの中で、水素原子、メチル基及び塩素原子が好ましい。

## 【0069】

一般式(1)における各置換基の組合せについて特に限定はないが、Ar<sub>1</sub>が2,5-ジフルオロフェニル基であり、Ar<sub>2</sub>が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO-であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基であることは、好ましい置換基の組合せの一例である。

## 【0070】

さらに、Ar<sub>1</sub>が2,5-ジフルオロフェニル基又は2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、Ar<sub>2</sub>がフェニル基、4-フルオロフェニル基、又は6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基、アミノ基、(ジメチルアミノ)メチルアミノ基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチルアミノ基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチルアミノ基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチルアミノ基、(ヒドロキシアセトキシ)メチルアミノ基、(カルボキシアセトキシ)メチルアミノ基、[2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基、又は[2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシ]メチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基であることも好ましい置換基の組合せの一例である。

## 【0071】

このような好ましい置換基の組合せの一例として、例えば、Ar<sub>1</sub>が2,5-ジフルオロフェニル基であり、Ar<sub>2</sub>が4-フルオロフェニル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基であること；あるいはAr<sub>1</sub>が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、Ar<sub>2</sub>がフェニル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基であること；Ar<sub>1</sub>が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、Ar<sub>2</sub>が6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル基であり、Xが-SO<sub>2</sub>-であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基、(ジメチルアミノ)メチルアミノ基、(2-ヒドロキシエトキシ)メチルアミノ基、(ピリジン-3-イルメトキシ)メチルアミノ基、[(4-メトキシベンジル)オキシアセトキシ]メチルアミノ基、(ヒドロキシアセトキシ)メチルアミノ基、(カルボキシアセトキシ)メチルアミノ基、[2-(ヒドロキシアセトキシ)エトキシ]メチルアミノ基、又は[2-[ジメチルアミノ]アセトキシ]エトキシ]メチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、R<sup>3</sup>がメチル基であることを挙げることができる。

## 【0072】

本発明の一般式(1)で示される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

## 【0073】

本発明の一般式(1)で示される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、磷酸塩、硝

酸塩及び硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩及びマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。

【0074】

また、一般式(1)で示される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

10

【0075】

以下に、本発明の一般式(1)で示される化合物の製造方法について説明する。

【0076】

本発明の一般式(1)で示される化合物、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

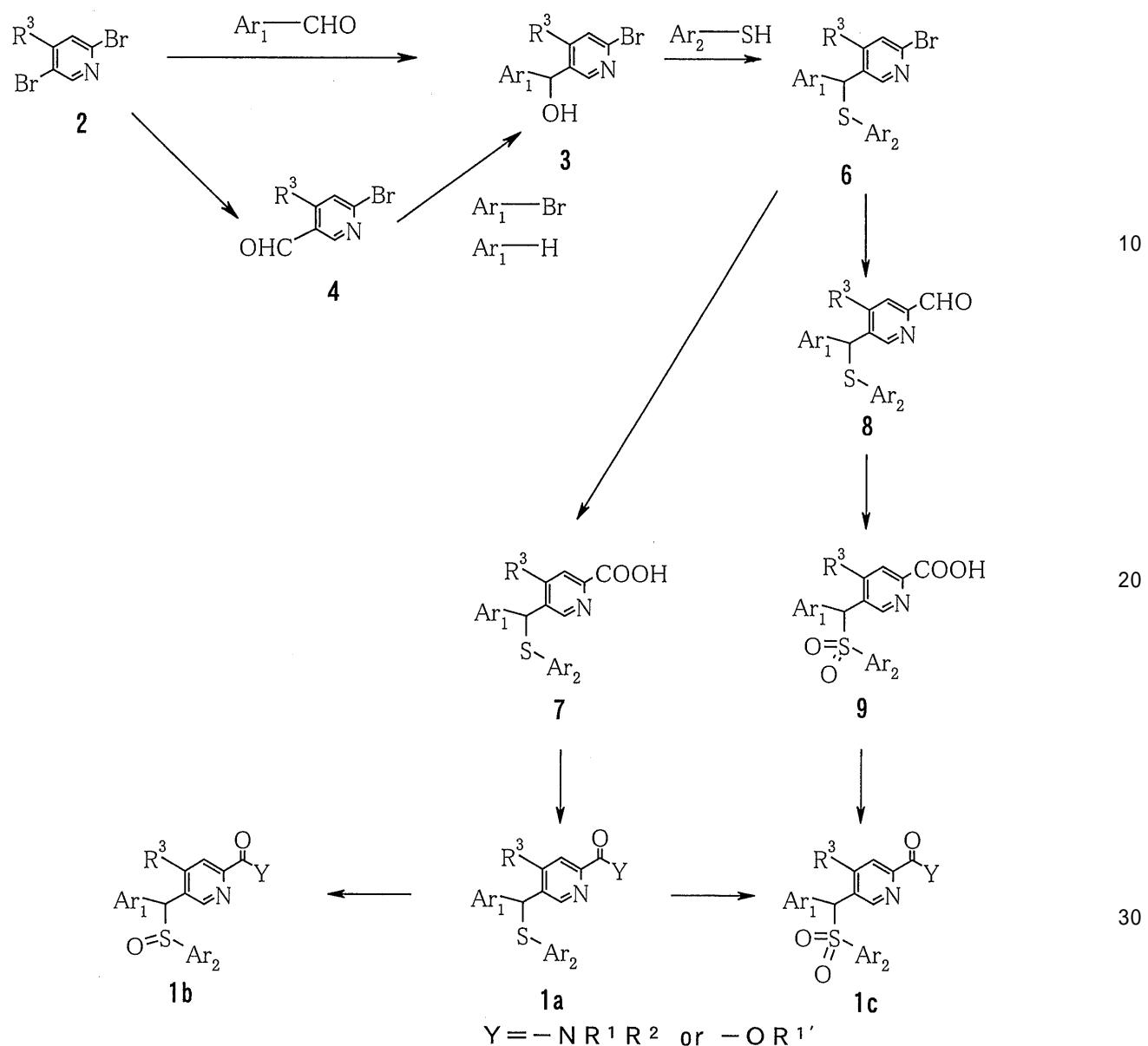
【0077】

以下に、本発明の一般式(1)においてZが酸素原子であるピリジン化合物(1:Z=O)の製造方法について、代表的な方法を示す。

【0078】

20

【化2】



【0079】

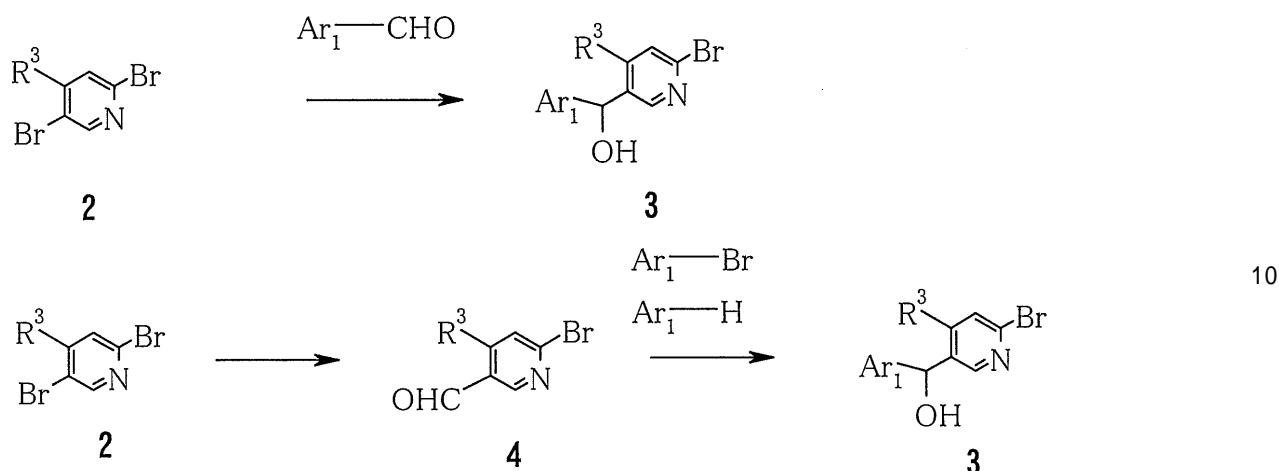
(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}'$ 及び $\text{Y}$ は前記と同じものを示す。)

【0080】

1) アルコール誘導体(3)の製造法

【0081】

## 【化3】



## 【0082】

(式中、 $\text{Ar}_1$ 及び $\text{R}^3$ は前記と同じものを示す。)

トルエン又はジエチルエーテルなどの溶媒中で、2,5-ジブロモピリジン誘導体(2)に当量の有機金属試薬(代表的には、有機リチウム試薬、又はグリニヤール試薬)を反応させることによりピリジンの5位を選択的に金属化、例えばリチオ化できる。この溶液に求電子試薬として $\text{Ar}_1\text{-CHO}$ で示されるアルデヒドを加えることにより、アルコール誘導体(3)を得ることができる。

別法としては、上記の反応において、求電子試薬としてジメチルホルムアミド又はギ酸エチルを加えることにより、アルデヒド誘導体(4)を得ることができる。これに、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの溶媒中で $\text{Ar}_1\text{-Br}$ 又は $\text{Ar}_1\text{-H}$ と当量から2等量の有機金属試薬(代表的には有機リチウム試薬)で調整される有機金属試薬、例えば $\text{Ar}_1\text{-Li}$ を加えることによっても合成できる。

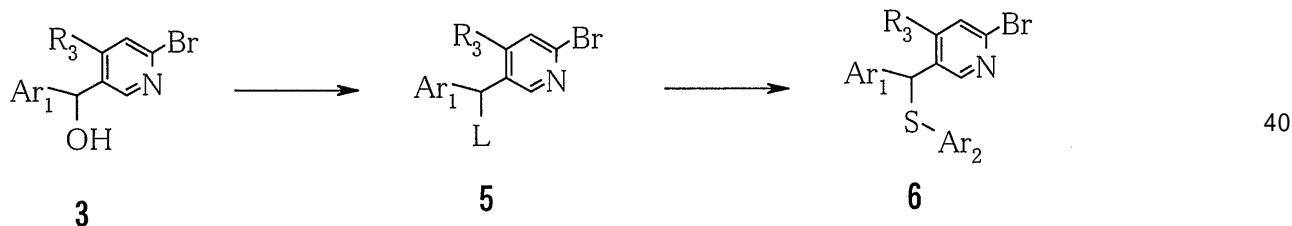
尚、上記の製造工程中で用いたアリールカルバルデヒド( $\text{Ar}_1\text{-CHO}$ )、アリールブロミド( $\text{Ar}_1\text{-Br}$ )、若しくはアリール( $\text{Ar}_1\text{-H}$ )、又は2,5-ジブロモピリジン誘導体(2)は、公知化合物であるか、又はこの分野の当業者に周知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

## 【0083】

2) スルフィド誘導体(6)の製造法

## 【0084】

## 【化4】



## 【0085】

(式中、Lは脱離基を示し、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、及び $\text{R}_3$ は前記と同じものを示す。)

アルコール誘導体(3)を化合物(5)に導いた後、得られた化合物(5)とチオール化合物( $\text{Ar}_2\text{-SH}$ )を塩基存在下に反応させることによりスルフィド化合物(6)を製造することができる。この場合、チオール化合物は、アルカリ金属塩若しくはアルカリ土類金属塩(例えばリチウム、ナトリウム、カリウム)として用いてもよい。

## 【0086】

化合物(5)とチオール化合物(Ar<sub>2</sub>-SH)との反応における温度は、通常-20～200、好ましくは室温～60である。化合物(5)またはチオール化合物(Ar<sub>2</sub>-SH)の種類によっては、これよりも高い反応温度が好ましい場合もあり、また、封管中で反応させることが好ましい場合がある。反応時間は通常0.5時間～1日である。

## 【0087】

塩基としては、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド類（例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシリアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブтокシド）；アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム又は水酸化バリウム）；アルカリ金属、アルカリ土類金属又は銀の炭酸塩（例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸銀）；アルカリ金属の炭酸水素塩（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム）；アルキルリチウム（例えば、n-ブチルリチウム）又はアルキルグリニヤール（例えば、メチルマグネシウムプロマイド）；酸化銀等の無機塩基、あるいはアミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン）；塩基性複素環化合物（例えば、4-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール、2,6-ルチジン、コリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン）等の有機塩基等が挙げができる。  
10

## 【0088】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができる、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中でも、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

## 【0089】

脱離基Lを有する化合物(5)はアルコール誘導体(3)から公知の方法によって水酸基を脱離基に変換することにより製造することができる。Lで示される脱離基としては、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>芳香族炭化水素スルホニルオキシ基等が挙げられる。芳香族炭化水素スルホニルオキシ基の置換基としては、1～3個のハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等が挙げられる。脱離基の好ましい例としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、1-ナフタレンスルホニルオキシ基、2-ナフタレンスルホニルオキシ基等が挙げられる。  
30

尚、上記の製造工程中で用いたチオール化合物(Ar<sub>2</sub>-SH)は、公知化合物、又はこの分野の当業者に周知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

## 【0090】

3) ピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)の製造法

## 【0091】

10

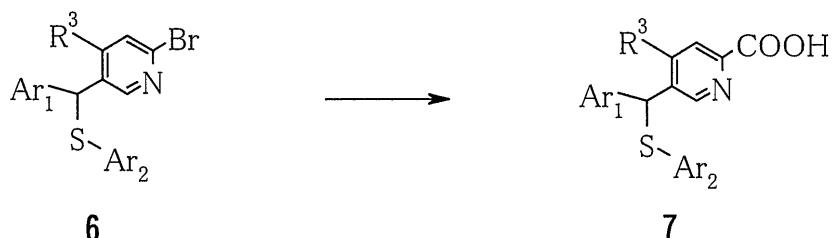
20

20

30

40

## 【化5】



## 【0092】

10

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、及び $\text{R}^3$ は前記と同じものを示す。)

2-プロモピリジン誘導体(6)に有機金属試薬を加え攪拌した後に、求電子試薬として二酸化炭素を加えることによりピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)を製造することができる。

## 【0093】

有機溶媒としては、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、トルエンなどの炭化水素系溶媒、又はヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、又はこれらを組み合わせても良い。有機金属試薬としては等量～過剰量、好ましくは等量のアルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム等)を反応させる。反応における温度は、通常-100～50、好ましくは-78～0である。攪拌する時間は通常0.1時間～1日である。

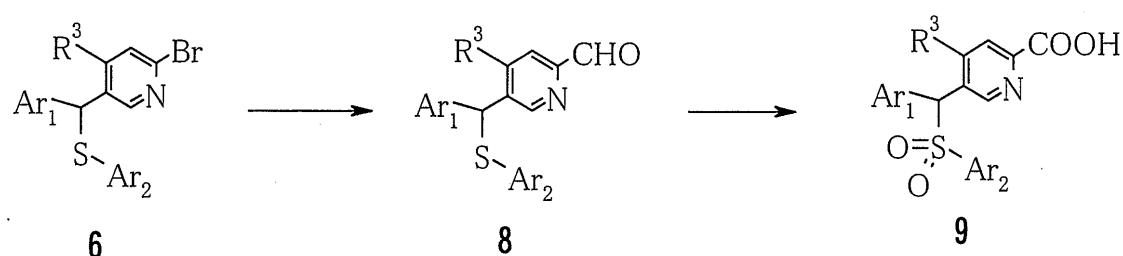
この反応溶液中に、求電子試薬として気体又は固体の二酸化炭素を加える。反応における温度は通常-100～50、好ましくは-78～0である。反応時間は通常0.1時間～1日である。

## 【0094】

4) ピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)の製造法

## 【0095】

## 【化6】



## 【0096】

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、及び $\text{R}^3$ は前記と同じものを示す。)

2-プロモピリジン誘導体(6)に有機金属試薬を加え攪拌した後に、求電子試薬としてジメチルホルムアミド又はギ酸エチルなどのギ酸エステルを加えることによりピリジン-2-カルバルデヒド誘導体(8)を製造することができる。

## 【0097】

有機溶媒としては、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、又はトルエンなどの炭化水素系溶媒、又はヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、又はこれらを組み合わせても良い。有機金属試薬としては等量～過剰量、好ましくは等量のアルキルリチウム(例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、フェニルリチウム等)を反応させる。反応における温度は、通常-100～50、好ましくは-78～0である。攪拌する時間は通常0.1時間～3日である。

この反応溶液中に、ジメチルホルムアミド又はギ酸エチルなどのギ酸エステルを加える。反応における温度は通常-100～50、好ましくは-78～0である。反応時間

30

40

50

は通常0.1時間～3日である。

得られたピリジン-2-カルバルデヒド誘導体(8)は、溶媒中で酸化剤により酸化することによりピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)を製造することができる。

#### 【0098】

反応温度は通常-20～200、好ましくは0～100、反応時間は0.5時間から3日間である。溶媒としては、有機酸(例えばギ酸、酢酸)、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、ギ酸、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール等が好ましい。

#### 【0099】

酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物(例えば、過ギ酸、過酢酸、メタ-クロロ過安息香酸)、メタ過沃素酸塩(例えば、メタ過沃素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。

#### 【0100】

具体的な反応条件の例を挙げると、ギ酸溶媒中でピリジン-2-カルバルデヒド誘導体(8)に1～2当量の過酸化水素を加えて、室温で約1時間から2日間処理することによりピリジン-2-カルボン酸誘導体(9)を製造することができる。

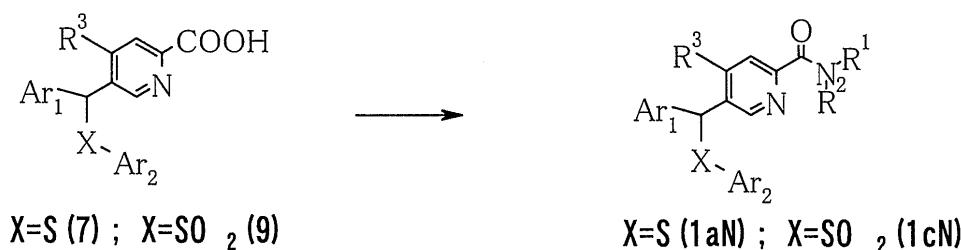
#### 【0101】

##### 5) ピリジン-2-カルボキサミド誘導体(1aN)、(1cN)の製造法

本発明中のピリジン誘導体に関してピリジン-2-カルボキサミド誘導体(1aN)又は(1cN)は、下記のように、溶媒中でピリジン-2-カルボン酸誘導体(7)又は(9)、1級若しくは2級アミン(HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)又はその塩、及び縮合剤を加えることにより製造することができる。

#### 【0102】

#### 【化7】



#### 【0103】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及びR<sup>3</sup>は前記と同じものを示す。)

反応温度は通常-20～200、好ましくは0～50であり、反応時間は通常0.5時間から3日である。溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

#### 【0104】

縮合剤としては、1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム等が挙げられ、これに1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び/又はN-エチルジイソプロピルアミン等の3級アミンを添加しても良い。

10

20

30

40

50

別法としてピリジン - 2 - カルボキサミド誘導体 (1aN) 又は (1cN) はピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (7) 又は (9) を酸クロリドに変換した後に、溶媒中で 1 級又は 2 級アミンを加えることによっても製造することができる。

具体的な反応例を挙げるとピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (7) 又は (9) に、室温で過剰量の塩化チオニルを加える。極少量のジメチルホルムアミドが共存していた方が好ましく、溶媒を用いた場合には塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。これを濃縮した後に、溶媒で希釈して等量から過剰量のアミンを加えることによりピリジン - 2 - カルボキサミド誘導体 (1aN) 又は (1cN) を製造することができる。溶媒にはテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、又はジメチルホルムアミド等が好ましく、この時に、塩基として、トリエチルアミン等の 3 級アミン、又はピリジン等の芳香族アミンが存在していても良い。

尚、上記の製造工程中で用いたアミン ( $\text{HNR}^1\text{R}^2$ ) は、公知化合物、又はこの分野の当業者に周知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

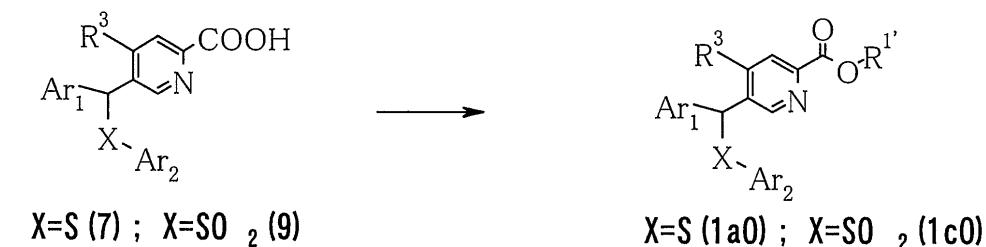
#### 【0105】

##### 6) ピリジン - 2 - カルボキシラート誘導体 (1aO)、(1cO) の製造法

本発明中のピリジン誘導体に関してピリジン - 2 - カルボキシラート誘導体 (1aO) 又は (1cO) は、下記のように、溶媒中でピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (7) 又は (9)、アルコール及び縮合剤を加えることにより製造することができる。

#### 【0106】

#### 【化8】



#### 【0107】

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{Ar}_2$ 、 $\text{R}^1'$ 、及び $\text{R}^3$ は前記と同じものを示す。)

反応温度は通常 - 20 ~ 200 、好ましくは 0 ~ 50 であり、反応時間は通常 0 . 5 時間から 3 日である。溶媒としては、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒を挙げることができ、これらの 2 種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等が好ましい。

#### 【0108】

縮合剤としては、1 , 3 - ジシクロヘキシカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3' - デミチルアミノプロピル) カルボジイミド等が挙げられ、これに 0 . 1 から 2 等量の 4 - デミチルアミノピリジン等のアミンが共存しても良い。

別法としてピリジン - 2 - カルボキシラート誘導体 (1aO) 又は (1cO) はピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (7) 又は (9) を酸クロリドに変換した後に、溶媒中で塩基共存下にアルコールを加えることによっても製造することができる。

具体的な反応例を挙げるとピリジン - 2 - カルボン酸誘導体 (7) 又は (9) に、室温で過剰量の塩化チオニルを加える。極少量のジメチルホルムアミドが共存していた方が好ましく、溶媒を用いた場合には塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。これを濃縮した後に、溶媒で希釈して等量から過剰量のアルコール及び塩基を加えることによりピリジン - 2 - カルボキシラート誘導体 (1aO) 又は (1cO) を製造することができる。溶媒にはテトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、又はジメチルホルムアミド等が好ましく、この時に、塩基として、トリエチルアミン又はピリジン等の 3 級アミン又は芳香族アミンが存在していても良い。

尚、上記の製造工程中で用いたアルコールは( H O R<sup>1</sup> )は、公知化合物、又はこの分野の当業者に周知な方法を組み合わせることにより製造することができる。

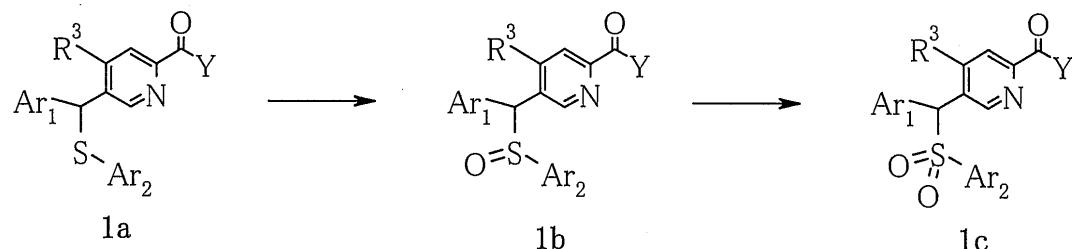
## 【0109】

## 7) ピリジン誘導体(1b)(1c)の製造法

本発明中のピリジン誘導体に関して、スルフィニル化合物(1b)又はスルホニル化合物(1c)は、下記のように、スルフィド化合物(1a)を溶媒中で酸化剤により酸化することにより製造することができる。

## 【0110】

## 【化9】



10

## 【0111】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>3</sup>、及びYは前記と同じものを示す。)

反応温度は通常-20~150、好ましくは0~50であり、反応時間は通常0.5時間から3日である。

20

## 【0112】

溶媒としては、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水を挙げることができ、これらの2種類以上を混合して用いることもできる。これらの中では、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、酢酸等が好ましい。

30

## 【0113】

酸化剤としては、過酸化水素、有機過酸化合物(例えば、過酢酸、メタ-クロロ過安息香酸)、メタ過沃素酸塩(例えば、メタ過沃素酸ナトリウム)、硝酸アシル、四酸化二窒素、ハロゲン、N-ハロゲン化合物(例えば、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド)、ヒドロペルオキシド(例えば、t-ブチルヒドロペルオキシド)、ヨードベンゼンジアセテート、ヨードベンゼンジクロリド、ジ亜塩素酸t-ブチル、塩化スルフリル、一重項酸素、オゾン、セレンオキシド、セレニン酸等が挙げられる。

30

## 【0114】

具体的な反応条件の例を挙げると、塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、メタノール等の溶媒中で、スルフィド化合物(1a)と1~2当量のメタ-クロロ過安息香酸、又は過沃素酸ナトリウムを加えて、0~100で約1時間から2日間処理することにより、スルフィニル化合物(1b)を製造することができる。或いは、スルフィド化合物(1a)と2~5当量の酸化剤(例えば、メタ-クロロ過安息香酸、過沃素酸ナトリウム、過酸化水素、過酸化水素-アンモニウムモリブデートなど)を塩化メチレン、テトラヒドロフラン-水、ギ酸、又はメタノール中0~100で約1時間から3日間反応させることにより、スルホニル化合物(1c)を製造することができる。

40

## 【0115】

また、光学活性なスルホキシド(1b)を製造する場合には、酸化剤として、チタニウムテトライソプロポキシド/光学的に純粋な酒石酸ジエチル/t-ブチルヒドロペルオキシド、チタニウムテトライソプロポキシド/光学的に純粋な酒石酸ジエチル/過酢酸等を用いればよい。

本発明の化合物(1)においてZが硫黄原子である場合、本発明のピリジン誘導体は以下の方法により製造可能である。

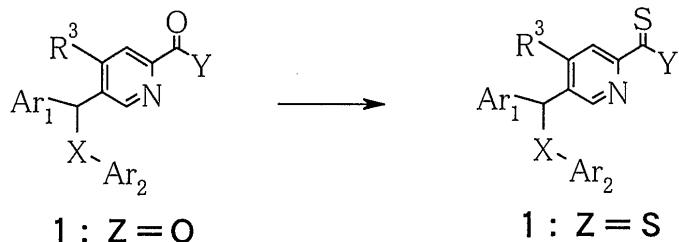
## 【0116】

50

8) ピリジル - 2 - チオアミド誘導体 (1 : Y = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、Z = S)、ピリジル - 2 - チオカルボキシラート誘導体 (1 : Y = OR<sup>1</sup>、Z = S) の製造法

【0117】

【化10】



10

【0118】

(式中、Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sup>3</sup>、X、及びYは前記と同じものを示す。)

ピリジル - 2 - カルボキサミド誘導体 (1 : Y = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、Z = O) 又はピリジル - 2 - カルボキシラート誘導体 (1 : Y = OR<sup>1</sup>、Z = O) は公知の方法によりピリジル - 2 - チオアミド誘導体 (1 : Y = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、Z = S)、ピリジル - 2 - チオカルボキシラート誘導体 (1 : Y = OR<sup>1</sup>、Z = S) へ変換することができる。一例を挙げるならば、ピリジル - 2 - カルボキサミド誘導体 (1 : Y = NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、Z = O) 又はピリジル - 2 - カルボキシラート誘導体 (1 : Y = OR<sup>1</sup>、Z = O) に溶媒中で、1から5等量の La 20 wesson's 試薬 (2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド) を加えればよい。溶媒としてはトルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン等が好ましく、反応温度は0から200、好ましくは室温から130であり、反応時間は通常0.5時間から3日間である。

20

【0119】

以上で例示した本発明化合物ピリジン誘導体(1)の製造方法においては、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合もあり、その場合には適宜除去可能な公知の一般的な保護基を用いてもよく、これらの保護基は必要な時に有機合成化学上知られている一般的な方法により除去できる。

30

【0120】

また、本発明化合物ピリジン誘導体(1)のY(-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)について、R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>の基が水素原子の場合は、さらに構造変換することも可能である。一例を挙げるならば、カルボキサミド(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H)の場合には、エチレングリコールジメチルエーテル中でホルムアルデヒド水溶液と水酸化ナトリウム水溶液を反応させることにより、N-(ヒドロキシメチル)カルボキサミド(R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OH)へと変換することができる。

30

【0121】

また、R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>の基中に1もしくは複数の官能基を有する場合は、さらに構造変換することも可能である。例えば、R<sup>1</sup>及び/又はR<sup>2</sup>の基中に水酸基を有している化合物は公知の方法により、エステル、カルバメート、又はハロゲンなどの基へ変換することができる。さらには、それらの基をアルコキシ、アミン、アミド、又はスルフィドなどの基へと変換することができる。このような変換は水酸基以外の様々な官能基についても可能であり、その変換方法は公知の技術で行うことができる。これらの変換工程に用いる試薬、溶媒及び反応条件は、この分野の当業者に周知のものを用いればよい。

40

【0122】

本発明の一般式(1)で表される化合物は、in vitroでアミロイド蛋白の產生・分泌を強力に阻害した。また本発明の一般式(1)で表される化合物は、経口投与によりin vivoにおいてもアミロイド蛋白の產生・分泌を強力に阻害した。以上の結果から、本発明の一般式(1)で表される化合物はアミロイド蛋白の產生・分泌異常

50

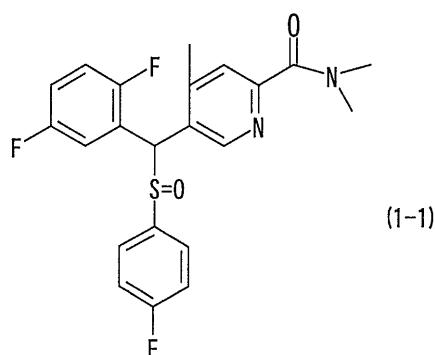
に起因する疾患、例えばアルツハイマー病、ダウン症、その他のアミロイド沈着に関係する疾患の予防治療薬として極めて有用であると考えられる。

## 【0123】

特に、一般式(1)において、 $A_{r_1}$ が2,5-ジフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO-$ であり、Yがジメチルアミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、下記式(1-1)で表される化合物、

## 【0124】

## 【化11】



## 【0125】

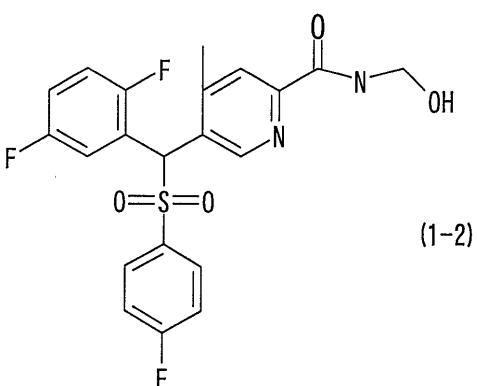
5-[2,5-ジフルオロフェニル][4-フルオロフェニル]スルフィニル]メチル] - N, N, 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミドは、経口投与により効果を示す用量と繰り返し投与により免疫抑制作用が生じる用量との間に充分の乖離が認められ、医薬品として優れた資質を有する化合物であると考えられた。

## 【0126】

また、一般式(1)において、 $A_{r_1}$ が2,5-ジフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、下記式(1-2)で表される化合物、

## 【0127】

## 【化12】



## 【0128】

5-[2,5-ジフルオロフェニル][4-フルオロフェニル]スルホニル]メチル] - N - (1 - ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド；

一般式(1)において、 $A_{r_1}$ が2,3,6-トリフルオロフェニル基であり、 $A_{r_2}$ が4-フルオロフェニル基であり、Xが $-SO_2-$ であり、Yが(ヒドロキシメチル)アミノ基であり、Zが酸素原子であり、 $R^3$ がメチル基である、下記式(1-3)で表される化合物、

## 【0129】

10

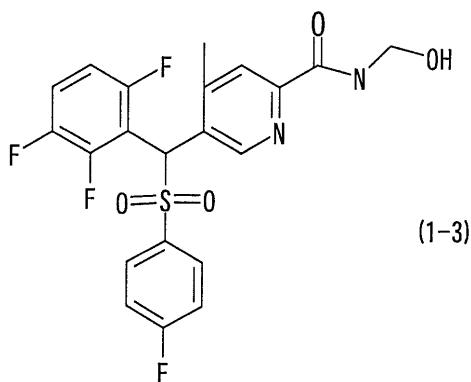
20

30

40

50

【化13】



10

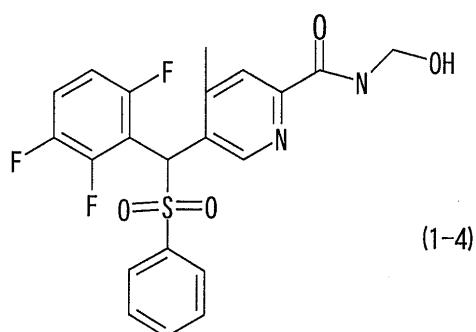
【0130】

5 - [ [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;  
一般式 ( 1 ) において、  $A_{r_1}$  が 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル基であり、  $A_{r_2}$  が  
フェニル基であり、 X が  $-SO_2-$  であり、 Y が ( ヒドロキシメチル ) アミノ基であり、  
Z が酸素原子であり、  $R^3$  がメチル基である、下記式 ( 1 - 4 ) で表される化合物、

【0131】

【化14】

20



30

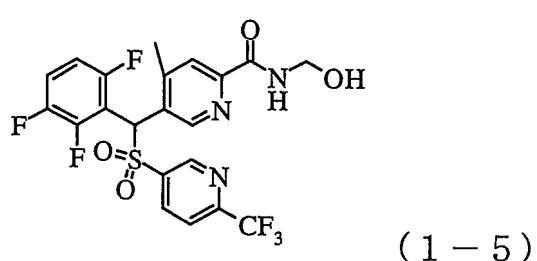
【0132】

N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ ( フェニルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ; および  
一般式 ( 1 ) において、  $A_{r_1}$  が 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル基であり、  $A_{r_2}$  が  
6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル基であり、 X が  $-SO_2-$  であり、 Y が  
( ヒドロキシメチル ) アミノ基であり、 Z が酸素原子であり、  $R^3$  がメチル基である、下  
記式 ( 1 - 5 ) で表される化合物、

【0133】

【化15】

40



【0134】

N - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリ  
ジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン

50

- 2 - カルボキサミドについても、経口投与により化合物（1-1）と同様の効果が認められ、同じく医薬品としての高い資質を有するものと考えられた。

**【0135】**

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 1 mg から 1 g、好ましくは 10 mg から 300 mg の範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的（治療或いは予防）、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 0.1 mg から 200 mg、好ましくは 0.5 mg から 100 mg の範囲である。この一日量を一日 1 回、あるいは 2 ~ 4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてよい。

10

**【0136】**

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

**【0137】**

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

20

**【0138】**

また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

**【0139】**

固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や增量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

**【0140】**

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

30

**【実施例】**

**【0141】**

以下、本発明を実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明の範囲は下記実施例に限定されることはない。なお、以下の実施例において E 体、Z 体の記載がしていない場合、得られる化合物は E 体又は Z 体のいずれか一方である。

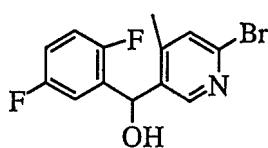
**【0142】**

参考例 1：(6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メタノール

**【0143】**

**【化 16】**

40



**【0144】**

2,5-ジブロモ-4-メチルピリジン（3.00 g, 12.0 mmol）のジエチルエーテル（120 ml）溶液にアルゴン雰囲気下、-78 ℃ にて n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.60 M, 8.22 ml, 13.2 mmol）を加えた。反応混合物を 3

50

0分間攪拌した後、2,5-ジフルオロベンズアルデヒド(1.34ml, 12.0mmol)を加えた。同温にて1時間攪拌した後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し得られた残渣をフラッショシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.26g, 4.01mmol, 34%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.27(3H, s), 2.53(1H, d, J=4.2Hz), 6.22(1H, d, J=4.2Hz), 6.95-7.06(2H, m), 7.08-7.14(1H, m), 7.29(1H, s), 8.36(1H, s).

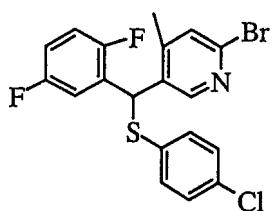
MS m/z: 314, 316(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0145】

実施例1：2-ブロモ-5-[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

#### 【0146】

#### 【化17】



#### 【0147】

(6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)(2,5-ジフルオロフェニル)メタノール(1.25g, 3.98mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に窒素雰囲気下、0にて塩化チオニル(2.90ml, 39.8mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.20ml)を加え室温にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(45ml)溶液に窒素雰囲気下、0にて4-クロロベンゼンチオール(575mg, 3.98mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液、次いで炭酸カリウム(550mg, 3.98mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に0にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.48g, 3.36mmol, 84%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.31(3H, s), 5.77(1H, s), 6.92-7.03(2H, m), 7.19-7.25(4H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.29(1H, s), 8.39(1H, s).

MS m/z: 440, 442(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0148】

実施例2：5-[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

#### 【0149】

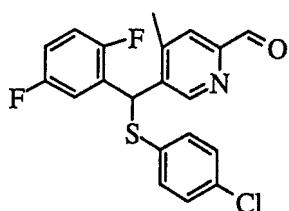
10

20

30

40

## 【化18】



## 【0150】

2 - ブロモ - 5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) チオ ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 1 . 4 8 g , 3 . 3 6 m m o l ) のトルエン ( 4 0 m l ) 溶液にアルゴン雰囲気下、 - 7 8 °C にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 6 0 M , 2 . 5 2 m l , 4 . 0 3 m m o l ) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌した後、同温にて N , N - デミチルホルムアミド ( 0 . 3 1 2 m l , 4 . 0 3 m m o l ) を加えた。反応混合物を 3 0 分間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 4 1 9 m g , 1 . 0 7 m m o l , 3 2 % ) を白色固体として得た。

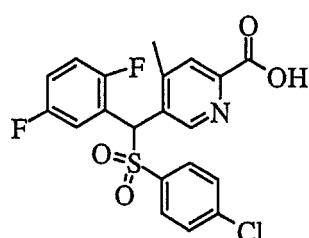
<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 4 3 ( 3 H , s ) , 5 . 8 8 ( 1 H , s ) , 6 . 9 4 - 7 . 0 5 ( 2 H , m ) , 7 . 2 0 - 7 . 2 7 ( 4 H , m ) , 7 . 3 6 - 7 . 4 2 ( 1 H , m ) , 7 . 7 5 ( 1 H , s ) , 8 . 7 9 ( 1 H , s ) , 1 0 . 0 2 ( 1 H , s ) .  
M S m / z : 3 9 0 ( M <sup>+</sup> + H ) .

## 【0151】

実施例 3 : 5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

## 【0152】

## 【化19】



## 【0153】

5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) チオ ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 4 1 5 m g , 1 . 0 6 m m o l ) のギ酸 ( 2 0 m l ) 溶液に 3 1 % 過酸化水素水 ( 2 m l ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 3 4 7 m g , 0 . 7 9 m m o l , 7 4 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 3 1 ( 3 H , s ) , 5 . 9 8 ( 1 H , s ) , 6 . 9 3 - 7 . 0 1 ( 1 H , m ) , 7 . 0 3 - 7 . 1 0 ( 1 H , m ) , 7 . 4 4 - 7 . 4 8 ( 2 H , m ) , 7 . 6 1 - 7 . 6 5 ( 2 H , m ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( 1 H ,

10

20

30

40

50

m) , 8.03 (1H, s), 9.22 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1739, 1712, 1495, 1417, 1311, 1155, 1092, 727.

mp: 208-209.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>C<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub>S: C, 54.86; H, 3.22; Cl, 8.10; F, 8.68; N, 3.20; S, 7.32. Found: C, 54.55; H, 3.15; Cl, 8.02; F, 8.60; N, 3.25; S, 7.44.

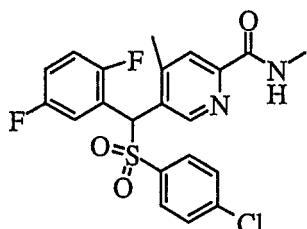
MS m/z: 438 (M<sup>++</sup>H).

【0154】

実施例4: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

【0155】

【化20】



【0156】

5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (88mg, 0.20mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩 (15mg, 0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (30mg, 0.22mmol)、4-メチルモルホリン (0.048ml, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (42mg, 0.22mmol) を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (73mg, 0.16mmol, 81%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 2.21 (3H, s), 3.04 (3H, d, J = 5.1Hz), 5.96 (1H, s), 6.92-7.08 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.74-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, br d, J = 5.1Hz), 9.13 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1674, 1533, 1495, 1329, 1151.

mp: 200-201.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>C<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 55.94; H, 3.80; Cl, 7.86; F, 8.43; N, 6.21; S, 7.11. Found: C, 55.70; H, 3.72; Cl, 7.91; F, 8.51; N, 6.17; S, 7.26.

MS m/z: 451 (M<sup>++</sup>H).

【0157】

実施例5: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

【0158】

10

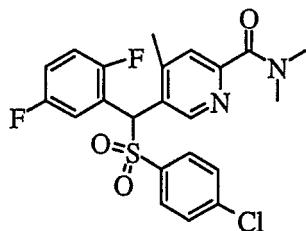
20

30

40

50

## 【化21】



## 【0159】

10

実施例3で得られた5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(88mg, 0.20mmol)の塩化メチレン(2ml)溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩(18mg, 0.22mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg, 0.22mmol)、4-メチルモルホリン(0.048ml, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(42mg, 0.22mmol)を加えた。室温にて6時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物(83mg, 0.18mmol, 89%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.24(3H, s), 3.14(6H, s), 5.96(1H, s), 6.91-6.98(1H, m), 7.00-7.07(1H, m), 7.44(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.72-7.78(1H, m), 9.16(1H, s).

20

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 1633, 1493, 1327, 1151, 1084.

mp: 207-208.

30

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.84; H, 4.12; Cl, 7.63; F, 8.17; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.53; H, 4.08; Cl, 7.53; F, 8.25; N, 5.93; S, 7.00.

MS m/z: 465(M<sup>++</sup>H).

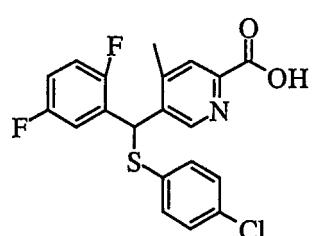
30

## 【0160】

実施例6: 5-[[(4-クロロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

## 【0161】

## 【化22】



40

## 【0162】

実施例1で得られた2-ブロモ-5-[[(4-クロロフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン(5.04g, 11.4mmol)のトルエン(100ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78にてn-ブチルリチウムのへ

50

キサン溶液(1.54M, 8.91ml, 13.7mmol)を加えた。反応混合物を-40にて30分間攪拌した後、再び-78まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。反応混合物を30分間攪拌した後、室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、1規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン：メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(2.06g, 5.08mmol, 44%)を白色固体として得た。

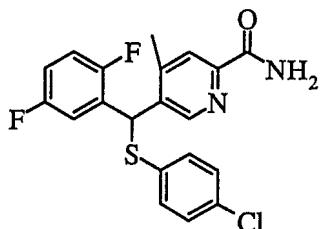
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.46(3H, s), 5.88(1H, s), 6.95-7.05(2H, m), 7.24(4H, s), 7.36-7.42(1H, m), 8.02(1H, s), 8.61(1H, s).  
MS m/z: 406(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0163】

実施例7: 5-[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0164】

#### 【化23】



20

#### 【0165】

5-[[(4-クロロフェニル)チオ](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(406mg, 1.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(781mg, 1.50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(203mg, 1.50mmol)、塩化アンモニウム(107mg, 2.00mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.697ml, 4.00mmol)を加えた。室温にて12時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチルを加え、0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(398mg, 0.98mmol, 98%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.42(3H, s), 5.55(1H, br s), 5.88(1H, s), 6.93-7.04(2H, m), 7.22(4H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.77(1H, br s), 8.00(1H, s), 8.58(1H, s).  
MS m/z: 405(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0166】

実施例8: 5-[[(4-クロロフェニル)スルフィニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

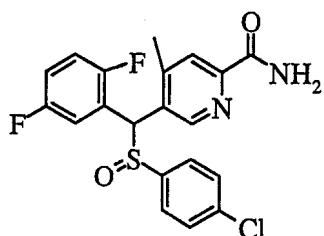
#### 【0167】

30

30

40

## 【化24】



## 【0168】

5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) チオ ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 395 mg , 0 . 98 mmol ) の塩化メチレン ( 10 ml ) 溶液に、 0 にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 259 mg , 0 . 98 mmol ) を加えた。室温にて 14 日間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 ( 243 mg , 0 . 58 mmol , 59 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 95 ( 2 . 1 H , s ) , 2 . 15 ( 0 . 9 H , s ) , 5 . 35 ( 0 . 3 H , s ) , 5 . 37 ( 0 . 7 H , s ) , 5 . 51 - 5 . 62 ( 1 H , m ) , 6 . 88 - 7 . 08 ( 2 H , m ) , 7 . 23 - 7 . 55 ( 5 H , m ) , 7 . 80 - 7 . 90 ( 1 H , m ) , 7 . 94 ( 0 . 7 H , s ) , 7 . 99 ( 0 . 3 H , s ) , 8 . 87 ( 0 . 7 H , m ) , 9 . 05 ( 0 . 3 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3126 , 1695 , 1595 , 1493 , 1421 , 1053 , 823 .

Anal . Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C , 57 . 08 ; H , 3 . 59 ; Cl , 8 . 42 ; F , 9 . 03 ; N , 6 . 66 ; S , 7 . 62 . Found : C , 56 . 75 ; H , 3 . 59 ; Cl , 8 . 35 ; F , 9 . 06 ; N , 6 . 65 ; S , 7 . 71 .

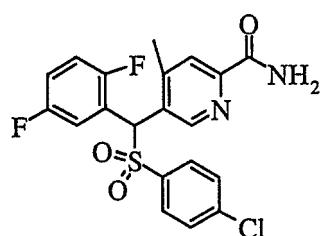
MS m / z : 421 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0169】

実施例 9 : 5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0170】

## 【化25】



## 【0171】

5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) スルフィニル ] ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 105 mg , 0 . 25 mmol ) の塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液に、 0 にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 66 mg , 0 . 25 mmol ) を加えた。室温にて 5 日間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得

10

20

30

40

50

られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 40 : 1 にて展開、塩化メチレン：メタノール = 4 : 1 にて溶出）に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物（56 mg, 0.13 mmol, 51%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23 (3H, s), 5.57 (1H, br s), 5.97 (1H, s), 6.92 - 7.00 (1H, m), 7.01 - 7.09 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 - 7.81 (1H, m), 7.82 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 9.16 (1H, s).  
IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3442, 3288, 1701, 1493, 1315, 1153, 1088.

mp: 241 - 242 .

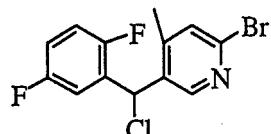
MS m/z: 437 (M<sup>+</sup> + H) .

#### 【0172】

参考例2: 2 - ブロモ - 5 - [ クロロ (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン

#### 【0173】

#### 【化26】



#### 【0174】

参考例1で得られた（6 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル）（2, 5 - ジフルオロフェニル）メタノール（9.42 g, 30.0 mmol）の塩化メチレン（150 mL）溶液に、0 °C にて塩化チオニル（21.9 mL, 300 mmol）及びN, N - デミチルホルムアミド（0.232 mL）を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物（9.82 g, 29.5 mmol, 98%）を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.36 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.01 - 7.07 (2H, m), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.31 (1H, s).

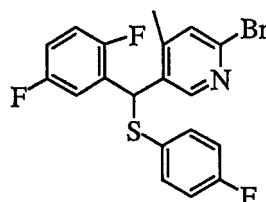
MS m/z: 332, 334 (M<sup>+</sup> + H) .

#### 【0175】

実施例10: 2 - ブロモ - 5 - [ (2, 5 - ジフルオロフェニル) [ (4 - フルオロフェニル) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン

#### 【0176】

#### 【化27】



#### 【0177】

2 - ブロモ - 5 - [ クロロ (2, 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリ

20

30

40

50

ジン (6.44 g, 19.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0 °C にて 4 - フルオロベンゼンチオール (2.06 ml, 19.4 mmol)、次いで炭酸カリウム (2.94 g, 21.3 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 30 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (8.20 g, 19.3 mmol, 100%) を淡褐色固体として得た。

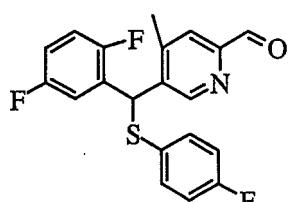
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.28 (3H, s), 5.72 (1H, s), 6.91 - 6.98 (4H, m), 7.27 - 7.34 (3H, m), 7.28 (1H, s), 8.43 (1H, s).  
MS m/z : 424, 426 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0178】

実施例 11 : 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド

## 【0179】

## 【化28】



## 【0180】

2 - ブロモ - 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン (8.10 g, 19.1 mmol) のトルエン (200 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78 °C にて n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54 M, 22.3 ml, 34.4 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、同温にて N, N - ジメチルホルムアミド (1.63 ml, 21.0 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (4.27 g, 11.4 mmol, 60%) を白色固体として得た。

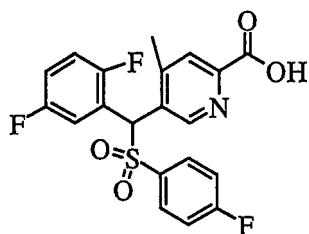
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.39 (3H, s), 5.83 (1H, s), 6.92 - 7.00 (4H, m), 7.30 - 7.36 (2H, m), 7.37 - 7.43 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.03 (1H, s).  
MS m/z : 374 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0181】

実施例 12 : 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

## 【0182】

## 【化29】



## 【0183】

10

5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド (4.22 g, 11.3 mmol) のギ酸 (100 ml) 溶液に 31% 過酸化水素水 (10 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し 0.1 規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0.1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (4.34 g, 10.3 mmol, 91%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.30 (3H, s), 5.97 (1H, s), 6.91 - 6.99 (1H, m), 7.03 - 7.10 (1H, m), 7.16 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.68 - 7.78 (3H, m), 8.02 (1H, s), 9.23 (1H, s).

20

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3361, 1763, 1593, 1493, 1402, 1288, 1236, 1149.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.01; H, 3.35; F, 13.53; N, 3.32; S, 7.61. Found: C, 56.87; H, 3.23; F, 13.54; N, 3.39; S, 7.86.

MS m/z: 422 (M<sup>++</sup>H).

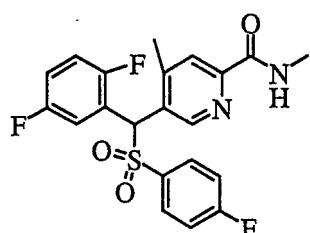
## 【0184】

30

実施例 13: 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N, 4 - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0185】

## 【化30】



40

## 【0186】

5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (105 mg, 0.25 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩 (19 mg, 0.28 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (37 mg, 0.28 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.061 ml, 0.55 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.28 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲ

50

ルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (73 mg, 0.17 mmol, 67%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.20 (3H, s), 3.04 (3H, d, J = 5.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.10 - 7.17 (2H, m), 7.66 - 7.72 (2H, m), 7.75 - 7.80 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, br d, J = 5.1 Hz), 9.14 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1672, 1591, 1533, 1493, 1327, 1294, 1236, 1146, 1082.

mp: 201 - 202.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 58.06; H, 3.94; F, 13.12; N, 6.45; S, 7.38. Found: C, 58.05; H, 3.83; F, 13.05; N, 6.47; S, 7.51.

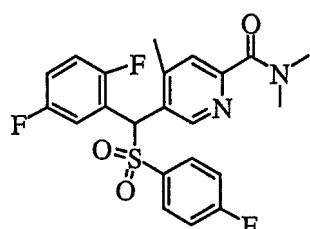
MS m/z: 435 (M<sup>++</sup>H).

### 【0187】

実施例 14: 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N, N, 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【0188】

### 【化31】



### 【0189】

実施例 12 で得られた 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (105 mg, 0.25 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (23 mg, 0.28 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (37 mg, 0.28 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.061 ml, 0.55 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (53 mg, 0.28 mmol) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (77 mg, 0.17 mmol, 69%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23 (3H, s), 3.14 (6H, s), 5.95 (1H, s), 6.90 - 6.97 (1H, m), 7.00 - 7.07 (1H, m), 7.11 - 7.18 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.70 - 7.78 (3H, m), 9.18 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1633, 1589, 1493, 1404, 1327, 1294, 1236, 1147, 1084.

mp: 176 - 177.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 58.92; H, 4.27; F, 12.71; N, 6.25; S, 7.15. Found: C, 58.74; H, 4

10

20

30

40

50

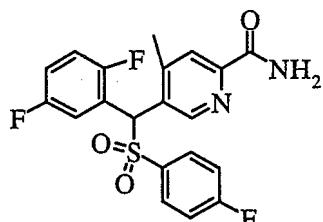
. 1 8 ; F , 1 2 . 6 8 ; N , 6 . 3 2 ; S , 7 . 2 6 .  
M S m / z : 4 4 9 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【 0 1 9 0 】

実施例 1 5 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 1 9 1 】

## 【 化 3 2 】



10

## 【 0 1 9 2 】

実施例 1 2 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 1 1 m g , 0 . 5 0 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 m l ) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸 ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリピロリジノホスホニウム ( 3 9 0 m g , 0 . 7 5 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 0 1 m g , 0 . 7 5 m m o l ) 、 塩化アンモニウム ( 5 4 m g , 1 . 0 0 m m o l ) 、 及び N - エチルジイソプロピルアミン ( 0 . 3 4 8 m l , 2 . 0 0 m m o l ) を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 ( 1 5 4 m g , 0 . 3 7 m m o l , 7 3 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 5 . 5 8 ( 1 H , b r s ) , 5 . 9 6 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 - 6 . 9 9 ( 1 H , m ) , 7 . 0 1 - 7 . 0 8 ( 1 H , m ) , 7 . 1 1 - 7 . 1 8 ( 2 H , m ) , 7 . 6 7 - 7 . 7 3 ( 2 H , m ) , 7 . 7 6 - 7 . 8 2 ( 1 H , m ) , 7 . 8 3 ( 1 H , b r s ) , 7 . 9 8 ( 1 H , s ) , 9 . 1 7 ( 1 H , s ) .

30

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 4 2 9 , 3 1 6 8 , 1 6 9 1 , 1 5 8 9 , 1 4 9 1 , 1 4 2 1 , 1 3 1 3 , 1 2 3 4 , 1 1 4 6 , 1 0 8 0 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>20</sub>H <sub>15</sub>F <sub>3</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub>S : C , 5 7 . 1 4 ; H , 3 . 6 0 ; F , 1 3 . 5 6 ; N , 6 . 6 6 ; S , 7 . 6 3 . F o u n d : C , 5 6 . 9 6 ; H , 3 . 5 5 ; F , 1 3 . 7 6 ; N , 6 . 6 7 ; S , 7 . 8 2 .

M S m / z : 4 2 1 ( M<sup>++</sup> H ) .

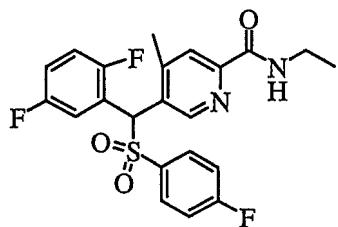
40

## 【 0 1 9 3 】

実施例 1 6 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - エチル - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 1 9 4 】

## 【化33】



## 【0195】

10

実施例12で得られた5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (126 mg, 0.30 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、室温にてエチルアミン塩酸塩 (27 mg, 0.33 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (45 mg, 0.33 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.073 ml, 0.66 mmol)、及び1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (63 mg, 0.33 mmol) を加えた。室温にて7日間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (120 mg, 0.27 mmol, 89%) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.19 (3H, s), 3.51 (2H, dq, J = 7.4, 6.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.11 - 7.17 (2H, m), 7.66 - 7.73 (2H, m), 7.75 - 7.81 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, br t, J = 6.1 Hz), 9.14 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1672, 1591, 1520, 1493, 1292, 1240, 1149.

30

m.p.: 191 - 193 .

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 58.92; H, 4.27; F, 12.71; N, 6.25; S, 7.15. Found: C, 58.64; H, 4.31; F, 12.84; N, 6.22; S, 7.20.

MS m/z: 449 (M<sup>++</sup> H) .

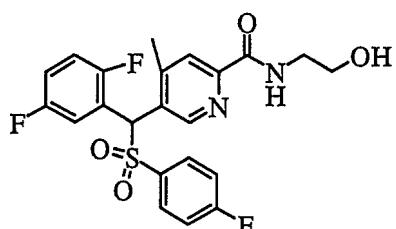
## 【0196】

実施例17: 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0197】

## 【化34】

40



## 【0198】

実施例12で得られた5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

50

ル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(421mg, 1.0 mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.067ml, 1.10mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(149mg, 1.10mmol)、4-メチルモルホリン(0.12ml, 1.10mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(211mg, 1.10mmol)を加えた。室温にて7日間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物(427mg, 0.92mmol, 92%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.21(3H, s), 2.58(1H, br s), 3.63-3.68(2H, m), 3.85(2H, t, J=4.9Hz), 5.95(1H, s), 6.92-6.99(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.11-7.18(2H, m), 7.67-7.73(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.40(1H, br t, J=6.1Hz), 9.16(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3554, 3410, 1676, 1589, 1520, 1493, 1279, 1236, 1144.

mp: 153-154.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56.89; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.85; H, 4.05; F, 12.56; N, 6.03; S, 6.97.

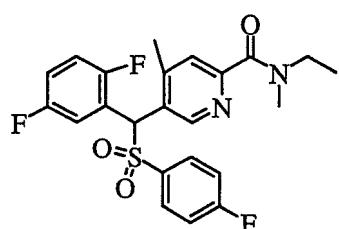
MS m/z: 465(M<sup>++</sup>H).

### 【0199】

実施例18: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-エチル-N,4-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

### 【0200】

### 【化35】



### 【0201】

実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(126mg, 0.30mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、室温にてN-メチルエチルアミン(0.060ml, 0.66mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(45mg, 0.33mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63mg, 0.33mmol)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物(38mg, 0.08mmol, 27%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.19-1.30(3H, m), 2.2

10

20

30

40

50

3 ( 3 H , s ) , 3 . 1 0 ( 3 H , s ) , 3 . 4 7 ( 1 . 2 H , q , J = 7 . 4 H z ) , 3 . 6 0 ( 0 . 8 H , q , J = 7 . 4 H z ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 8 9 - 6 . 9 7 ( 1 H , m ) , 6 . 9 9 - 7 . 0 7 ( 1 H , m ) , 7 . 1 4 ( 2 H , t , J = 8 . 3 H z ) , 7 . 4 4 ( 0 . 6 H , s ) , 7 . 4 6 ( 0 . 4 H , s ) , 7 . 6 9 - 7 . 7 9 ( 3 H , m ) , 9 . 1 7 ( 0 . 6 H , s ) , 9 . 1 8 ( 0 . 4 H , s ) .

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 1 6 2 6 , 1 5 9 1 , 1 4 9 3 , 1 2 8 6 , 1 2 4 0 , 1 1 4 7 , 1 0 8 4 .

m p : 1 6 5 - 1 6 7 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>23</sub>H <sub>21</sub>F <sub>3</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub>S : C , 5 9 . 7 3 ; H , 4 . 5 8 ; F , 1 2 . 3 2 ; N , 6 . 0 6 ; S , 6 . 9 3 . F o u n d : C , 5 9 . 3 1 ; H , 4 . 3 1 ; F , 1 2 . 5 9 ; N , 6 . 0 0 ; S , 7 . 0 5 .

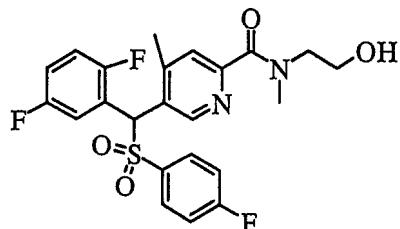
M S m / z : 4 6 3 ( M <sup>++</sup> H ) .

#### 【 0 2 0 2 】

実施例 1 9 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - N , 4 - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【 0 2 0 3 】

#### 【 化 3 6 】



20

#### 【 0 2 0 4 】

実施例 1 2 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 3 3 7 m g , 0 . 8 0 m m o l ) の塩化メチレン ( 8 m l ) 溶液に、室温にて 2 - ( メチルアミノ ) エタノール ( 0 . 0 7 7 m l , 0 . 9 6 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 3 0 m g , 0 . 9 6 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 1 9 4 m l , 1 . 7 6 m m o l ) 、及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 1 8 4 m g , 0 . 9 6 m m o l ) を加えた。室温にて 2 4 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 3 2 8 m g , 0 . 6 9 m m o l , 8 5 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 2 4 ( 0 . 3 H , s ) , 2 . 2 9 ( 2 . 7 H , s ) , 3 . 1 7 ( 2 . 7 H , s ) , 3 . 2 1 ( 0 . 3 H , s ) , 3 . 4 7 - 4 . 0 1 ( 4 H , m ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 8 9 - 6 . 9 6 ( 1 H , m ) , 7 . 0 1 - 7 . 0 8 ( 1 H , m ) , 7 . 1 5 ( 2 H , t , J = 8 . 5 H z ) , 7 . 5 2 ( 0 . 1 H , s ) , 7 . 6 8 ( 0 . 9 H , s ) , 7 . 7 0 - 7 . 7 8 ( 3 H , m ) , 9 . 0 8 ( 0 . 9 H , s ) , 9 . 1 9 ( 0 . 1 H , s ) .

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 2 2 8 , 1 6 2 6 , 1 5 9 1 , 1 4 9 5 , 1 2 3 6 , 1 1 4 9 , 8 3 3 .

m p : 1 2 3 - 1 2 5 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>23</sub>H <sub>21</sub>F <sub>3</sub>N <sub>2</sub>O <sub>4</sub>S + 0 . 2 5 H <sub>2</sub>O : C , 5 7 . 2 0 ; H , 4 . 4 9 ; F , 1 1 . 8 0 ; N , 5 . 8 0 ; S , 6 . 6 4 . F o u n d : C , 5 7

30

40

50

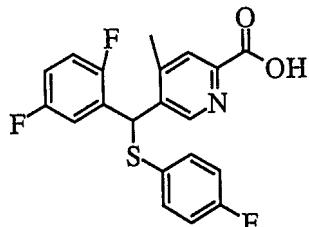
. 1 3 ; H , 4 . 3 4 ; F , 1 1 . 9 2 ; N , 5 . 8 6 ; S , 6 . 8 4 .  
M S m / z : 4 7 9 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0205】

実施例 20 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

## 【0206】

## 【化37】



10

20

30

40

## 【0207】

実施例 10 で得られた 2 - ブロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 1 . 3 9 g , 3 . 2 8 mm o l ) のトルエン ( 6 0 m l ) 溶液にアルゴン雰囲気下、 - 7 8 にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 5 4 M , 2 . 5 5 m l , 3 . 9 3 mm o l ) を加えた。同温にて 1 時間攪拌した後、二酸化炭素を吹き込んだ。反応混合物を 2 時間かけて室温まで昇温した後、 0 . 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン : メタノール = 1 0 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール、ジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 ( 8 1 5 m g , 2 . 0 9 mm o l , 6 4 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 4 1 ( 3 H , s ) , 5 . 8 3 ( 1 H , s ) , 6 . 8 9 - 7 . 0 3 ( 4 H , m ) , 7 . 2 7 - 7 . 4 4 ( 3 H , m ) , 8 . 0 0 ( 1 H , s ) , 8 . 6 7 ( 1 H , s ) .

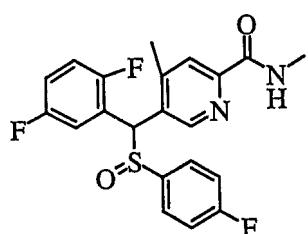
M S m / z : 3 9 0 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0208】

実施例 21 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルファンイル ] メチル ] - N , 4 - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0209】

## 【化38】



## 【0210】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 3 0 7 m g , 0 . 7 9 mm o l ) の塩化メチレン ( 8 m l ) 溶液に、室温にてメチルアミン塩酸塩 ( 1 0 8 m g , 1 . 5 8 mm o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 2 1 3 m g , 1 . 5 8 mm o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 3 4 7 m l , 3 . 1 5 mm o l ) 、及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 3 0 2 m g , 1 . 5 8 mm o l ) を加えた。室温にて 1 6 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマ

50

トグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (110 mg, 0.41 mmol) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 にて展開、塩化メチレン：メタノール = 4 : 1 にて溶出）に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 (129 mg, 0.31 mmol, 39%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.94 (1.95 H, s), 2.13 (1.05 H, s), 3.04 (1.95 H, d, J = 5.1 Hz), 3.05 (1.05 H, d, J = 5.1 Hz), 5.32 (0.35 H, s), 5.35 (0.65 H, s), 6.87 - 7.13 (4 H, m), 7.27 - 7.35 (2.35 H, m), 7.48 - 7.54 (0.65 H, m), 7.92 (0.65 H, s), 7.97 (0.35 H, s), 8.00 (0.35 H, br d, J = 5.1 Hz), 8.03 (0.65 H, br d, J = 5.1 Hz), 8.84 (0.65 H, s), 9.01 (0.35 H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3359, 1664, 1591, 1529, 1491, 1228, 1086, 1051.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 60.28; H, 4.10; F, 13.62; N, 6.69; S, 7.66. Found: C, 59.86; H, 4.04; F, 13.65; N, 6.65; S, 7.67.

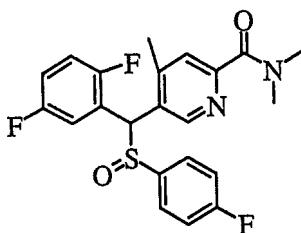
MS m/z: 419 (M<sup>++</sup>H).

### 【0211】

実施例 22: 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルファンニル]メチル] - N, N, 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【0212】

### 【化39】



### 【0213】

実施例 20 で得られた 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (307 mg, 0.79 mmol) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (130 mg, 1.58 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (213 mg, 1.58 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.347 ml, 3.15 mmol)、及び 1 - エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (302 mg, 1.58 mmol) を加えた。室温にて 17 時間攪拌した後、反応混合物を飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

得られた残渣の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (112 mg, 0.42 mmol) を加えた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2 にて展開、塩化メチレン：メタノール = 4 : 1 にて溶出）に付した。得られた

10

20

30

40

50

分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物（78mg, 0.18mmol, 23%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.03 (2H, s), 2.11 (1H, s), 3.14 (4H, s), 3.15 (2H, s), 5.31 (0.33H, s), 5.37 (0.67H, s), 6.87 - 7.13 (4H, m), 7.30 - 7.40 (3H, m), 7.43 (0.67H, s), 7.46 (0.33H, s), 8.96 (0.67H, s), 9.03 (0.33H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1631, 1587, 1493, 1408, 1217, 1049.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 61.10; H, 4.43; F, 13.18; N, 6.48; S, 7.41. Found: C, 60.83; H, 4.36; F, 13.43; N, 6.44; S, 7.42.

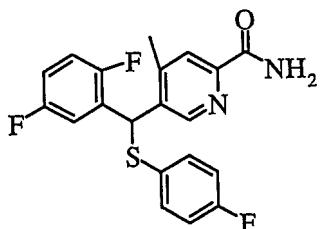
MS m/z: 433 (M<sup>++</sup>H).

#### 【0214】

実施例23: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) チオ] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0215】

#### 【化40】



20

#### 【0216】

実施例20で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) チオ] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸（178mg, 0.46mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム（357mg, 0.69mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（93mg, 0.69mmol）、塩化アンモニウム（49mg, 0.91mmol）、及びN-エチルジイソプロピルアミン（0.319ml, 1.83mmol）を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=4:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物（156mg, 0.40mmol, 88%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.38 (3H, s), 5.56 (1H, br s), 5.83 (1H, s), 6.91 - 7.01 (4H, m), 7.28 - 7.34 (2H, m), 7.36 - 7.41 (1H, m), 7.77 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 8.61 (1H, s).

MS m/z: 389 (M<sup>++</sup>H).

#### 【0217】

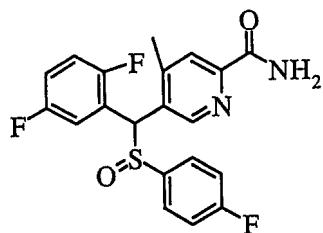
実施例24: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) スルファンイル] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0218】

30

40

## 【化41】



## 【0219】

5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル) チオ] メチル] - 10  
4-メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (152 mg, 0.39 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (104 mg, 0.39 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 (91 mg, 0.23 mmol, 58%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.95 (1.9 H, s), 2.14 (1.1 H, s), 5.33 (0.37 H, s), 5.36 (0.63 H, s), 5.51 - 5.64 (1 H, m), 6.87 - 7.14 (4 H, m), 7.27 - 7.37 (2.3 H, m), 7.49 - 7.56 (0.63 H, m), 7.80 - 7.90 (1 H, m), 7.94 (0.63 H, s), 7.98 (0.37 H, s), 8.87 (0.63 H, s), 9.05 (0.37 H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3458, 3377, 3155, 1697, 1491, 1421, 1348, 1227, 1082, 1043.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 59.40; H, 3.74; F, 14.09; N, 6.93; S, 7.93. Found: C, 59.29; H, 3.76; F, 13.88; N, 6.88; S, 7.93.

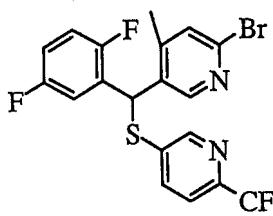
MS m/z: 405 (M<sup>++</sup>H).

## 【0220】

実施例 25: 2 - プロモ - 5 - [(2,5-ジフルオロフェニル) [ [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] チオ] メチル] - 4 - メチルピリジン

## 【0221】

## 【化42】



## 【0222】

ジチオ炭酸 O - エチル S - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] (2.67 g, 10.0 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、50 にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を 1 規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - チオールを粗生成物として得た。

参考例 1 で得られた (6 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) (2,5-ジフル

10

20

30

40

50

オロフェニル)メタノール(3.14 g, 10.0 mmol)の塩化メチレン(50 ml)溶液に、0にて塩化チオニル(7.29 ml, 100 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(0.50 ml)を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、0にて水、次いで飽和重曹水を滴下した。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(45 ml)溶液に窒素雰囲気下、0にて6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-チオールのN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液、次いで炭酸カリウム(1.52 g, 11.0 mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に0にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=19:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(3.43 g, 7.22 mmol, 72%)を淡黄色固体として得た。

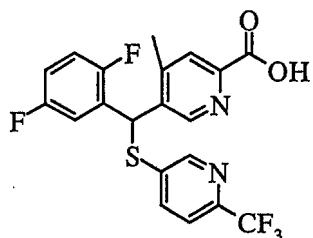
<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.36(3H, s), 5.93(1H, s), 6.97-7.09(2H, m), 7.25-7.32(1H, m), 7.35(1H, s), 7.55(1H, d, J=8.3 Hz), 7.67(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.39(1H, s), 8.53(1H, d, J=2.2 Hz).  
MS m/z: 475, 477(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0223】

実施例26: 5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

#### 【0224】

#### 【化43】



#### 【0225】

2-ブロモ-5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン(3.43 g, 7.22 mmol)のトルエン(70 ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54 M, 5.62 ml, 8.66 mmol)を加えた。反応混合物を-40にて30分間攪拌した後、再び-78まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて1時間攪拌した後、反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン及び水を加えた。分液操作後、水層に1規定塩酸を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン：メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(862 mg, 1.96 mmol, 27%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.52(3H, s), 6.04(1H, s), 7.01-7.11(2H, m), 7.33-7.39(1H, m), 7.57(1H, d, J=8.3 Hz), 7.70(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.08(1H, s), 8.55(1H, d, J=2.2 Hz), 8.62(1H, s).  
MS m/z: 441(M<sup>+</sup>+H).

10

20

30

40

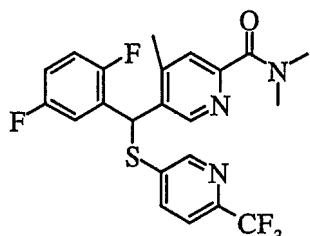
50

## 【0226】

実施例27：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

## 【0227】

## 【化44】



10

## 【0228】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸（352mg, 0.80 mmol）の塩化メチレン（10ml）溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩（73mg, 0.88mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（119mg, 0.88mmol）、4-メチルモルホリン（0.194ml, 1.76mmol）、及び1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（169mg, 0.88mmol）を加えた。室温にて13時間攪拌した後、反応混合物を0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル＝1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（370mg, 0.79mmol, 99%）を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.43 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.12 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.1, 2.0Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.57 (1H, s).

MS m/z: 468 (M<sup>++</sup>H).

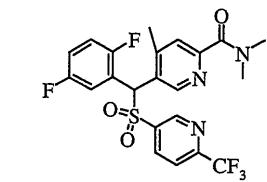
20

## 【0229】

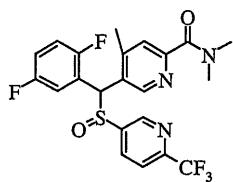
実施例28：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]スルホニル]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド（化合物A）、及び5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]スルフィニル]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド（化合物B）

## 【0230】

## 【化45】



化合物A



化合物B

30

40

## 【0231】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[ [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド（36

50

5 mg, 0.78 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (259 mg, 0.98 mmol) を加えた。室温にて 6 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 A (94 mg, 0.19 mmol, 24%) を白色固体として得た。次いで、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 B (114 mg, 0.24 mmol, 30%) を白色固体として得た。

10

## 化合物 A

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.30 (3H, s), 3.15 (6H, s), 6.01 (1H, s), 6.91 - 6.99 (1H, m), 7.05 - 7.12 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.65 - 7.71 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.22 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1630, 1493, 1333, 1155, 1105, 1076, 723, 625.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 52.90; H, 3.63; F, 19.02; N, 8.41; S, 6.42. Found: C, 52.69; H, 3.58; F, 19.14; N, 8.42; S, 6.51.

MS m/z: 500 (M<sup>++</sup>H).

## 化合物 B

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.10 (2.1H, s), 2.17 (0.9H, s), 3.14 (2.1H, s), 3.15 (2.1H, s), 3.16 (0.9H, s), 5.38 (0.3H, s), 5.51 (0.7H, s), 6.84 - 7.11 (2H, m), 7.19 - 7.32 (1H, m), 7.47 (0.7H, s), 7.52 (0.3H, s), 7.72 (0.3H, dd, J = 8.1.0.7 Hz), 7.77 (0.7H, dd, J = 8.1.0.7 Hz), 7.84 (0.3H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.04 (0.7H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.50 (0.7H, d, J = 2.0 Hz), 8.65 (0.3H, d, J = 2.0 Hz), 9.02 (0.7H, s), 9.15 (0.3H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1631, 1493, 1331, 1169, 1132, 1068.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54.66; H, 3.75; F, 19.65; N, 8.69; S, 6.63. Found: C, 54.38; H, 3.66; F, 19.94; N, 8.70; S, 6.68.

MS m/z: 484 (M<sup>++</sup>H).

## 【0232】

実施例 29: 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [[6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] チオ] メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

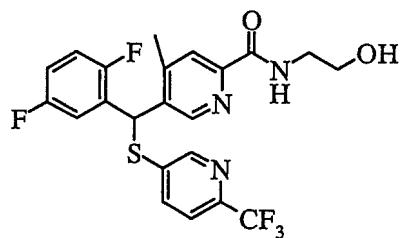
## 【0233】

20

30

40

## 【化46】



## 【0234】

10

実施例26で得られた5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 -イル]チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸(132mg, 0.30mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、室温にて2 - アミノエタノール(0.020ml, 0.33mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(45mg, 0.33mmol)、4 - メチルモルホリン(0.036ml, 0.33mmol)、及び1 - エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(63mg, 0.33mmol)を加えた。室温にて6時間攪拌した後、反応混合物を0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(143mg, 0.30mmol, 99%)を無色油状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.46(3H, s), 2.52(1H, br s), 3.61 - 3.67(2H, m), 3.84(2H, t, J = 4.9Hz), 6.03(1H, s), 6.98 - 7.09(2H, m), 7.29 - 7.35(1H, m), 7.55(1H, d, J = 8.3Hz), 7.67(1H, dd, J = 8.3, 2.2Hz), 8.04(1H, s), 8.33(1H, br t, J = 6.1Hz), 8.54(1H, d, J = 2.2Hz), 8.59(1H, s).

MS m/z : 484(M<sup>++</sup> H).

20

## 【0235】

30

実施例30 : 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 -イル]スルホニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

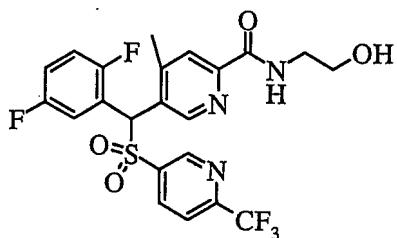
30

## 【0236】

30

## 【化47】

40



## 【0237】

40

5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [ [6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 -イル]チオ]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド(195mg, 0.40mmol)の塩化メチレン(8ml)溶液に、0にて3 - クロロ過安息香酸(214mg, 0.81mmol)を加えた。室温にて10時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3 溶出部より得た分画を

50

減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物（118mg, 0.23mmol, 57%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.30 (3H, s), 2.49 (1H, br s), 3.64 - 3.70 (2H, m), 3.86 (2H, t, J = 4.7Hz), 6.02 (1H, s), 6.92 - 7.00 (1H, m), 7.05 - 7.13 (1H, m), 7.64 - 7.71 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 8.3, 2.0Hz), 8.41 (1H, br t, J = 5.6Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.0Hz), 9.22 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3373, 1662, 1533, 1493, 1327, 1238, 1184, 1155, 1138, 1074, 723.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51.26; H, 3.52; F, 18.43; N, 8.15; S, 6.22. Found: C, 51.02; H, 3.46; F, 18.86; N, 8.14; S, 6.29.

MS m/z: 516 (M<sup>++</sup>H).

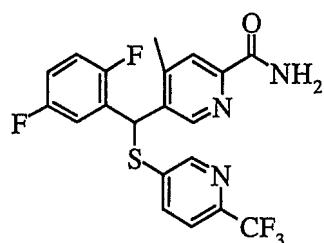
#### 【0238】

実施例31: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0239】

#### 【化48】

20



#### 【0240】

実施例26で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸（176mg, 0.40mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（4ml）溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム（312mg, 0.60mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（81mg, 0.60mmol）、塩化アンモニウム（43mg, 0.80mmol）、及びN-エチルジイソプロピルアミン（0.279ml, 1.60mmol）を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物（168mg, 0.38mmol, 96%）を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.47 (3H, s), 5.56 (1H, br s), 6.04 (1H, s), 6.98 - 7.09 (2H, m), 7.31 - 7.37 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.3, 2.2Hz), 7.75 (1H, br s), 8.06 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.59 (1H, s).

MS m/z: 440 (M<sup>++</sup>H).

#### 【0241】

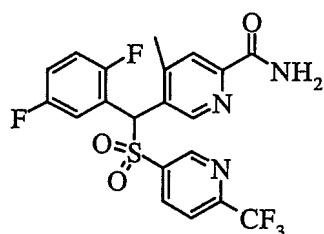
実施例32: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

40

50

【0242】

【化49】



10

【0243】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 164 mg , 0 . 37 mmol ) の塩化メチレン ( 4 ml ) 溶液に、 0 °C にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 215 mg , 0 . 81 mmol ) を加えた。室温にて 4 日間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン : メタノール = 100 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 109 mg , 0 . 23 mmol , 62 % ) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : δ 2 . 31 ( 3 H , s ) , 5 . 59 ( 1 H , br s ) , 6 . 03 ( 1 H , s ) , 6 . 92 - 7 . 00 ( 1 H , m ) , 7 . 06 - 7 . 13 ( 1 H , m ) , 7 . 66 - 7 . 72 ( 1 H , m ) , 7 . 80 ( 1 H , d , J = 8 . 3 Hz ) , 7 . 82 ( 1 H , br s ) , 8 . 05 ( 1 H , s ) , 8 . 19 ( 1 H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 0 Hz ) , 8 . 98 ( 1 H , d , J = 2 . 0 Hz ) , 9 . 24 ( 1 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3410 , 1685 , 1495 , 1331 , 1157 , 1136 , 1103 , 1076 .

Anal . Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : C , 50 . 96 ; H , 2 . 99 ; F , 20 . 15 ; N , 8 . 91 ; S , 6 . 80 . Found : C , 51 . 06 ; H , 2 . 94 ; F , 20 . 25 ; N , 8 . 94 ; S , 6 . 96 .

30

MS m/z : 472 ( M<sup>++</sup> H ) .

【0244】

参考例 3 : ( 6 - ブロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メタノール

【0245】

【化50】



40

【0246】

2 , 5 - ジブロモ - 4 - メチルピリジン ( 4 . 27 g , 17 . 0 mmol ) のジエチルエーテル ( 200 ml ) 溶液にアルゴン雰囲気下、 - 78 °C にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 54 M , 12 . 2 ml , 18 . 7 mmol ) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後、 2 , 3 , 6 - トリフルオロベンズアルデヒド ( 1 . 99 ml , 17 . 0 mmol ) を加えた。同温にて 30 分間攪拌した後、室温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し得られ

50

た残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.60 g, 13.9 mmol, 81%) を淡黄色固体として得た。

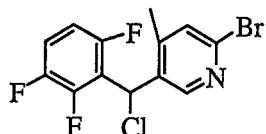
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25 (3H, s), 2.83 (1H, br, s), 6.29 (1H, s), 6.84 - 6.92 (1H, m), 7.11 - 7.21 (1H, m), 7.28 (1H, s), 8.53 (1H, s).  
MS m/z : 332, 334 (M<sup>+</sup> + H).

【0247】

参考例4：2-ブロモ-5-[クロロ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

【0248】

【化51】



【0249】

(6-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)(2,3,6-トリフルオロフェニル)メタノール (4.60 g, 13.9 mmol) の塩化メチレン (70 ml) 溶液に、0 にて塩化チオニル (10.1 ml, 13.9 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.60 ml) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、0 にて水、次いで飽和重曹水を加えた。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標記化合物 (4.65 g, 13.3 mmol, 96%) を淡褐色固体として得た。

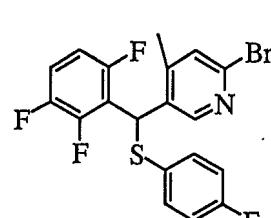
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25 (3H, s), 6.45 (1H, s), 6.86 - 6.93 (1H, m), 7.14 - 7.23 (1H, m), 7.29 (1H, s), 8.80 (1H, s).  
MS m/z : 350, 352 (M<sup>+</sup> + H).

【0250】

実施例33：2-ブロモ-5-[[(4-フルオロフェニル)チオ]-4-メチルピリジン

【0251】

【化52】



【0252】

2-ブロモ-5-[クロロ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン (4.65 g, 13.3 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、0 にて 4-フルオロベンゼンチオール (1.41 ml, 13.3 mmol)、次いで炭酸カリウム (2.02 g, 14.6 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に0 にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサ

10

20

30

40

50

ン：酢酸エチル = 19 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 (5.17 g, 11.7 mmol, 88%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.16 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.75 - 6.82 (1H, m), 6.91 - 6.99 (2H, m), 7.01 - 7.11 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.33 - 7.39 (2H, m), 8.88 (1H, s).

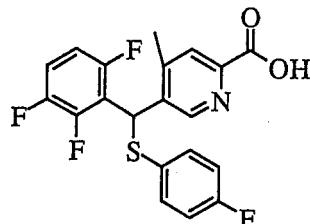
MS m/z : 442, 444 (M<sup>+</sup> + H).

#### 【0253】

実施例34：5-[[(4-フルオロフェニル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

#### 【0254】

#### 【化53】



10

20

#### 【0255】

2-ブロモ-5-[[[(4-フルオロフェニル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン (2.65 g, 6.00 mmol) のトルエン (60 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78°にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54 M, 4.68 ml, 7.20 mmol) を加えた。反応混合物を-40°にて30分間攪拌した後、再び-78°まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて30分間攪拌した後、反応混合物を0°まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物を減圧濃縮後、残渣にクロロホルム及び1規定塩酸を加えた。分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナリケルクロマトグラフィーに付した。塩化メチレン：メタノール = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 (981 mg, 2.41 mmol, 40%) を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.21 (3H, s), 3.47 (1H, br s), 5.74 (1H, s), 6.73 - 6.81 (1H, m), 6.90 - 6.98 (2H, m), 7.00 - 7.10 (1H, m), 7.29 - 7.35 (2H, m), 7.93 (1H, s), 9.12 (1H, s).

MS m/z : 408 (M<sup>+</sup> + H).

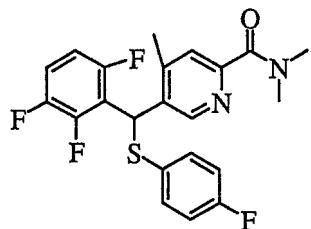
40

#### 【0256】

実施例35：5-[[[(4-フルオロフェニル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0257】

## 【化54】



5 - [[(4 - フルオロフェニル)チオ] (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (383 mg , 0 . 94 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、室温にてジメチルアミン塩酸塩 (85 mg , 1 . 03 mmol) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (140 mg , 1 . 03 mmol) 、4 - メチルモルホリン (0 . 227 ml , 2 . 07 mmol) 、及び 1 - エチル - 3 - (3 - デミチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (198 mg , 1 . 03 mmol) を加えた。室温にて17時間攪拌した後、反応混合物を0 . 5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (373 mg , 0 . 86 mmol , 91%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) : 2 . 23 (3H , s) , 3 . 12 (3H , s) , 3 . 13 (3H , s) , 5 . 77 (1H , s) , 6 . 75 - 6 . 83 (1H , m) , 6 . 91 - 6 . 99 (2H , m) , 7 . 02 - 7 . 11 (1H , m) , 7 . 33 - 7 . 39 (2H , m) , 7 . 42 (1H , s) , 9 . 07 (1H , s) .

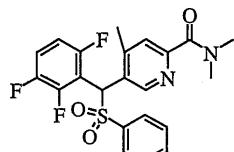
MS m / z : 435 (M<sup>+</sup> + H) .

## 【0259】

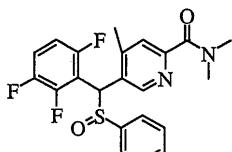
実施例36 : 5 - [[(4 - フルオロフェニル)スルホニル] (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - N , N , 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物A) 、及び 5 - [[(4 - フルオロフェニル)スルフィニル] (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - N , N , 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミド (化合物B)

## 【0260】

## 【化55】



化合物A



化合物B

## 【0261】

5 - [[(4 - フルオロフェニル)チオ] (2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - N , N , 4 - トリメチルピリジン - 2 - カルボキサミド (370 mg , 0 . 85 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (283 mg , 1 . 07 mmol) を加えた。室温にて18時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物A (110 mg , 0 . 24 mmol , 28%) を白色固体として得た。次いで、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 :

10

20

30

40

50

4 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物B(157mg, 0.35mmol, 41%)を白色固体として得た。

#### 化合物A

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.13(3H, s), 3.13(3H, s), 3.15(3H, s), 5.90(1H, s), 6.82-6.90(1H, m), 7.13-7.24(3H, m), 7.47(1H, s), 7.75-7.82(2H, m), 9.40(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 1631, 1587, 1491, 1406, 1329, 1234, 1146.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 56.65; H, 3.89; F, 16.29; N, 6.01; S, 6.87. Found: C, 56.63; H, 3.91; F, 16.54; N, 6.01; S, 7.04.

MS m/z: 467(M<sup>++</sup>H).

#### 化合物B

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.88(0.9H, s), 2.36(2.1H, s), 3.10(0.9H, s), 3.13(0.9H, s), 3.14(2.1H, s), 3.15(2.1H, s), 5.41(0.3H, s), 5.44(0.7H, s), 6.72-6.80(0.7H, m), 6.91-6.98(0.3H, m), 7.02-7.23(3H, m), 7.36(0.3H, s), 7.42-7.47(0.6H, m), 7.51(0.7H, s), 7.55-7.61(1.4H, m), 9.00(0.3H, s), 9.12(0.7H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 1637, 1589, 1491, 1223, 1086, 1066.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58.66; H, 4.03; F, 16.87; N, 6.22; S, 7.12. Found: C, 58.51; H, 3.98; F, 16.84; N, 6.15; S, 7.22.

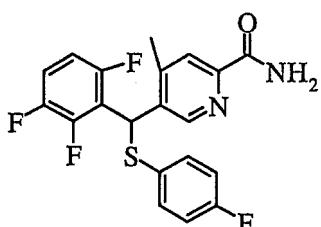
MS m/z: 451(M<sup>++</sup>H).

#### 【0262】

実施例37: 5-[[(4-フルオロフェニル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0263】

#### 【化56】



#### 【0264】

実施例34で得られた5-[[(4-フルオロフェニル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(407mg, 1.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(781mg, 1.50mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(203mg, 1.50mmol)、塩化アンモニウム(107mg, 2.00mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン(0.697ml, 4.00mmol)を加えた。室温にて16時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチルを加え、0.5規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残

10

20

30

40

50

渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し標記化合物 (392 mg, 0.96 mmol, 96%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25 (3H, s), 5.55 (1H, br s), 5.78 (1H, s), 6.75 - 6.83 (1H, m), 6.92 - 6.99 (2H, m), 7.02 - 7.12 (1H, m), 7.32 - 7.38 (2H, m), 7.84 (1H, br s), 7.96 (1H, s), 9.08 (1H, s).  
MS m/z : 407 (M<sup>+</sup> + H).

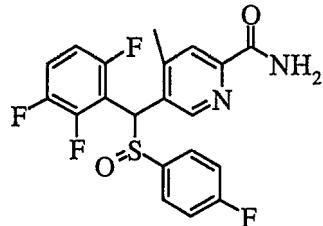
### 【0265】

実施例 38 : 5 - [ [ (4 - フルオロフェニル) スルフィニル ] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

10

### 【0266】

### 【化57】



20

### 【0267】

5 - [ [ (4 - フルオロフェニル) チオ ] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (389 mg, 0.96 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、0 にて 3 - クロロ過安息香酸 (254 mg, 0.96 mmol) を加えた。室温にて 13 日間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2 にて展開、塩化メチレン：メタノール = 4 : 1 にて溶出）に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (78 mg, 0.18 mmol, 19%) を白色固体として得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.36 (3H, s), 5.46 (1H, s), 5.60 (1H, br s), 6.74 - 6.82 (1H, m), 7.04 - 7.16 (3H, m), 7.52 - 7.59 (2H, m), 7.85 (1H, br s), 8.05 (1H, s), 9.12 (1H, s).  
IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3446, 3209, 1689, 1587, 1495, 1412, 1342, 1230, 1043.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : C, 56.87; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63; S, 7.59. Found : C, 56.66; H, 3.38; F, 18.12; N, 6.63; S, 7.65.  
MS m/z : 423 (M<sup>+</sup> + H).

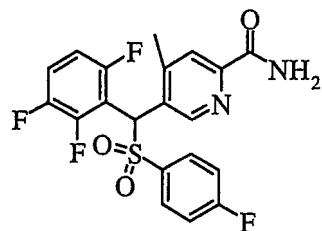
40

### 【0268】

実施例 39 : 5 - [ [ (4 - フルオロフェニル) スルホニル ] (2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【0269】

## 【化58】



## 【0270】

5-[[(4-フルオロフェニル)スルフィニル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(106mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、0にて3-クロロ過安息香酸(66mg, 0.25mmol)を加えた。室温にて5日間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:3にて展開、塩化メチレン：メタノール=4:1にて溶出)に付した。得られた分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物(67mg, 0.15mmol, 61%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14(3H, s), 5.59(1H, br s), 5.90(1H, s), 6.82-6.90(1H, m), 7.14-7.25(3H, m), 7.73-7.79(2H, m), 7.87(1H, br s), 7.98(1H, s), 9.43(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3396, 3167, 1687, 1587, 1496, 1419, 1296, 1234, 1144, 1078, 845, 816.

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 54.79; H, 3.22; F, 17.33; N, 6.39; S, 7.31. Found: C, 54.54; H, 3.26; F, 17.17; N, 6.37; S, 7.39.

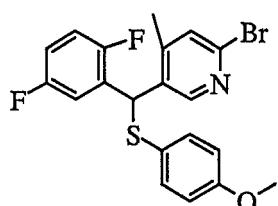
MS m/z: 439(M<sup>++</sup> H).

## 【0271】

実施例40: 2-ブロモ-5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

## 【0272】

## 【化59】



## 【0273】

参考例2で得られた2-ブロモ-5-[(クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(1.00g, 3.01mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0にて4-メトキシベンゼンチオール(0.381ml, 3.01mmol)、次いで炭酸カリウム(457mg, 3.31mmol)を加え、室温にて13時間攪拌した。0にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=20:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.08g, 2.48mmol, 82%)を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.66 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 - 6.98 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 - 7.38 (1H, m), 8.43 (1H, s).  
MS m/z : 436, 438 (M<sup>+</sup> + H).

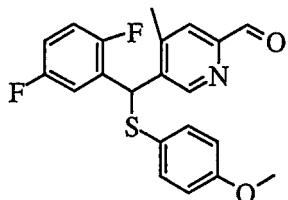
## 【0274】

実施例41：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メトキシフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

## 【0275】

## 【化60】

10



## 【0276】

2-ブロモ-5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メトキシフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン（1.08 g, 2.48 mmol）のトルエン（30 mL）溶液にアルゴン雰囲気下、-78 ℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.54 M, 1.77 mL, 2.72 mmol）を加えた。反応混合物を-40 ℃にて30分間攪拌した後、再び-78 ℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド（0.221 mL, 2.72 mmol）を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、同温にて水を加え室温まで昇温した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナリーカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（597 mg, 1.55 mmol, 63%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.36 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.77 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 - 6.98 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 - 7.47 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.02 (1H, s).  
MS m/z : 386 (M<sup>+</sup> + H).

20

30

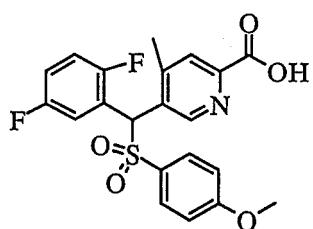
## 【0277】

実施例42：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メトキシフェニル）スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

## 【0278】

## 【化61】

40



## 【0279】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メトキシフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド（595 mg, 1.54 mmol）のギ酸（1

50

5 m l ) 溶液に 3 1 % 過酸化水素水 ( 1 . 5 0 m l ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し 0 . 0 1 規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0 . 1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 4 0 4 m g , 0 . 9 3 m m o l , 6 0 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 2 5 ( 3 H , s ) , 3 . 8 7 ( 3 H , s ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 6 . 9 3 - 6 . 9 9 ( 1 H , m ) , 7 . 0 1 - 7 . 0 8 ( 1 H , m ) , 7 . 5 9 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 8 0 - 7 . 8 6 ( 1 H , m ) , 7 . 9 8 ( 1 H , s ) , 9 . 1 8 ( 1 H , s ) .  
10

m p : 1 9 4 - 1 9 5 .

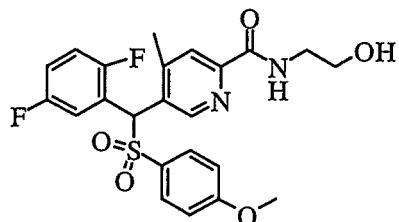
M S m / z : 4 3 4 ( M <sup>+</sup> + H ) .

#### 【 0 2 8 0 】

実施例 4 3 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【 0 2 8 1 】

#### 【 化 6 2 】



20

#### 【 0 2 8 2 】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 0 8 m g , 0 . 2 5 m m o l ) の塩化メチレン ( 3 m l ) 溶液に、室温にて 2 - アミノエタノール ( 0 . 0 1 7 m l , 0 . 2 8 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 3 7 m g , 0 . 2 8 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 0 m l , 0 . 2 8 m m o l ) 、 及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 5 3 m g , 0 . 2 8 m m o l ) を加えた。室温にて 1 7 時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナリーカガルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 9 6 m g , 0 . 2 0 m m o l , 8 1 % ) を白色固体として得た。  
30

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 1 5 ( 3 H , s ) , 2 . 5 6 ( 1 H , b r s ) , 3 . 6 2 - 3 . 6 8 ( 2 H , m ) , 3 . 8 2 - 3 . 8 8 ( 2 H , m ) , 3 . 8 6 ( 3 H , s ) , 5 . 9 3 ( 1 H , s ) , 6 . 9 0 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 6 . 9 2 - 7 . 0 7 ( 2 H , m ) , 7 . 5 7 ( 2 H , d , J = 8 . 8 H z ) , 7 . 8 2 - 7 . 8 8 ( 1 H , m ) , 7 . 9 3 ( 1 H , s ) , 8 . 4 0 ( 1 H , b r t , J = 5 . 6 H z ) , 9 . 1 1 ( 1 H , s ) .  
40

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 4 5 6 , 3 3 6 7 , 1 6 5 3 , 1 5 9 1 , 1 5 3 5 , 1 4 9 3 , 1 2 9 4 , 1 2 6 5 , 1 1 4 7 .

m p : 1 3 4 - 1 3 5 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>23</sub>H <sub>22</sub>F <sub>2</sub>N <sub>2</sub>O <sub>5</sub>S : C , 5 7 . 9 7 ; H , 4 . 6 5

50

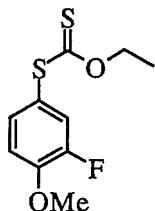
; F , 7 . 9 7 ; N , 5 . 8 8 ; S , 6 . 7 3 . F o u n d : C , 5 7 . 9 3 ; H , 4 . 3 9 ; F , 8 . 1 8 ; N , 5 . 9 1 ; S , 6 . 7 9 .  
M S m / z : 4 7 7 ( M<sup>+</sup> + H ) .

## 【0283】

参考例5：ジチオ炭酸O-エチルS-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)

## 【0284】

## 【化63】



10

## 【0285】

3-フルオロ-4-メトキシアニリン(5.0 g, 35.4 mmol)をメタノール(35 ml)に溶解し、-5にて1規定塩酸(106 ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(2.9 g, 42.5 mmol)の水(20 ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸O-エチルカリウム(8.5 g, 53.1 mmol)の水(100 ml)溶液に65にて滴下した。反応混合物を90まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=99：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(3.0 g, 12.2 mmol, 34%)を黄色油状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.33-1.37(3H, m), 3.93(3H, s), 4.60-4.63(2H, m), 6.98-7.00(1H, m), 7.23-7.25(2H, m).

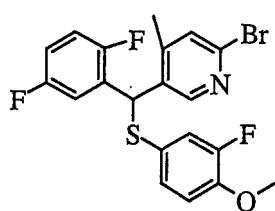
30

## 【0286】

実施例44：2-ブロモ-5-[ (2,5-ジフルオロフェニル)[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チオ]メチル]-4-メチルピリジン

## 【0287】

## 【化64】



40

## 【0288】

ジチオ炭酸O-エチルS-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)(1.23 g, 5.00 mmol)のエタノール(15 ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、50にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.66 g, 5.00 mmol)のN,N-ジ

50

メチルホルムアミド(25ml)溶液に窒素雰囲気下、炭酸カリウム(760mg, 5.50mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.85g, 4.07mmol, 81%)を緑色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29(3H, s), 3.85(3H, s), 5.69(1H, s), 6.79-7.12(5H, m), 7.28(1H, s), 7.28-7.33(1H, m), 8.42(1H, m).

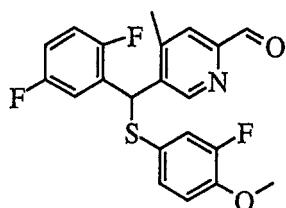
【0289】

10

実施例45: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) チオ] メチル] - 4-メチルピリジン - 2-カルバルデヒド

【0290】

【化65】



20

【0291】

2-ブロモ-5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) チオ] メチル] - 4-メチルピリジン(1.85g, 4.07mmol)のトルエン(40ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 3.17ml, 4.89mmol)を加えた。反応混合物を-40℃にて30分間攪拌した後、再び-78℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.378ml, 4.89mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=12:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.20g, 2.97mmol, 73%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.40(3H, s), 3.85(3H, s), 5.80(1H, s), 6.79-6.85(1H, m), 6.94-7.01(2H, m), 7.06-7.13(2H, m), 7.36-7.42(1H, m), 7.73(1H, s), 8.82(1H, m), 10.03(1H, s).

【0292】

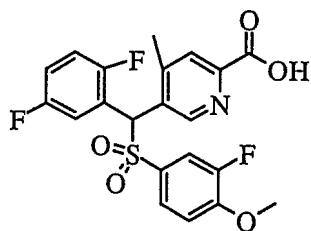
30

実施例46: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) スルホニル] メチル] - 4-メチルピリジン - 2-カルボン酸

【0293】

40

## 【化66】



## 【0294】

10

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 1 . 2 0 g , 2 . 9 7 m m o l ) のギ酸 ( 3 0 m l ) 溶液に 3 1 % 過酸化水素水 ( 3 m l ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し 0 . 0 1 規定塩酸にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0 . 1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 8 2 5 m g , 1 . 8 3 m m o l , 6 1 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 3 1 ( 3 H , s ) , 3 . 9 6 ( 3 H , s ) , 5 . 9 7 ( 1 H , s ) , 6 . 9 1 - 7 . 1 0 ( 3 H , m ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 5 ( 2 H , m ) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 ( 1 H , m ) , 8 . 0 2 ( 1 H , s ) , 9 . 2 1 ( 1 H , s ) .

m p : 1 9 6 - 1 9 7 .

M S m / z : 4 5 2 ( M<sup>++</sup> H ) .

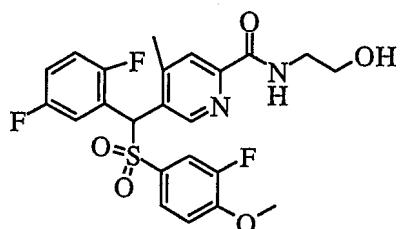
## 【0295】

実施例 4 7 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0296】

## 【化67】

30



## 【0297】

40

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 1 3 m g , 0 . 2 5 m m o l ) の塩化メチレン ( 3 m l ) 溶液に、室温にて 2 - アミノエタノール ( 0 . 0 1 7 m l , 0 . 2 8 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 3 7 m g , 0 . 2 8 m m o l ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 3 0 m l , 0 . 2 8 m m o l ) 、 及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 5 3 m g , 0 . 2 8 m m o l ) を加えた。室温にて 1 9 時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 9 9 m g , 0 . 2 0 m m o l , 8 0 % ) を白色固体として得た。

50

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 2 . 5 5 ( 1 H , b r s ) , 3 . 6 2 - 3 . 6 8 ( 2 H , m ) , 3 . 8 5 ( 2 H , t , J = 4 . 9 H z ) , 3 . 9 5 ( 3 H , s ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 9 2 - 7 . 0 8 ( 3 H , m ) , 7 . 3 7 - 7 . 4 5 ( 2 H , m ) , 7 . 7 4 - 7 . 8 0 ( 1 H , m ) , 7 . 9 6 ( 1 H , s ) , 8 . 4 0 ( 1 H , b r t , J = 5 . 4 H z ) , 9 . 1 4 ( 1 H , s ) .

I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 3 4 6 0 , 3 3 7 1 , 1 6 5 1 , 1 5 9 9 , 1 5 3 5 , 1 4 9 3 , 1 2 8 1 , 1 2 1 9 , 1 1 3 4 .

m p : 1 3 7 - 1 3 8 .

A n a l . C a l c d f o r C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C , 5 5 . 8 7 ; H , 4 . 2 8 ; F , 1 1 . 5 3 ; N , 5 . 6 7 ; S , 6 . 4 8 . F o u n d : C , 5 5 . 7 3 ; H , 4 . 0 0 ; F , 1 1 . 7 7 ; N , 5 . 6 6 ; S , 6 . 5 8 .

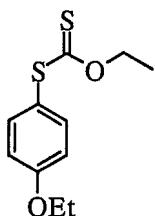
M S m / z : 4 9 5 ( M<sup>++</sup> H ) .

### 【 0 2 9 8 】

#### 参考例 6 : ジチオ炭酸 S - ( 4 - エトキシフェニル ) O - エチル

### 【 0 2 9 9 】

### 【 化 6 8 】



10

20

30

### 【 0 3 0 0 】

4 - エトキシアニリン ( 5 . 0 g , 3 6 . 4 m m o l ) をメタノール ( 2 0 m l ) に溶解し、 - 1 0 にて 1 規定塩酸 ( 1 1 0 m l ) を加え、次いで亜硝酸ナトリウム ( 3 . 0 g , 4 3 . 7 m m o l ) の水 ( 2 0 m l ) 溶液を滴下した後、同温にて 3 0 分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸 O - エチルカリウム ( 8 . 8 g , 5 4 . 6 m m o l ) の水 ( 1 0 0 m l ) 溶液に 6 5 にて滴下した。反応混合物を 9 0 まで昇温、 3 0 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 9 9 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 2 . 0 8 g , 8 . 5 8 m m o l , 2 4 % ) を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 1 . 2 4 - 1 . 4 3 ( 6 H , m ) , 4 . 0 3 - 4 . 0 7 ( 2 H , m ) , 4 . 6 0 ( 2 H , q , J = 7 . 1 H z ) , 6 . 9 2 - 6 . 9 3 ( 2 H , m ) , 7 . 3 8 - 7 . 4 0 ( 2 H , m ) .

### 【 0 3 0 1 】

#### 実施例 4 8 : 2 - プロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - エトキシフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン

40

### 【 0 3 0 2 】

## 【化69】



## 【0303】

10

ジチオ炭酸 S - (4 - エトキシフェニル) O - エチル (1.45 g, 6.00 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、50 にて 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を 1 規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣と参考例 2 で得られた 2 - ブロモ - 5 - [ クロロ (2,5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン (1.66 g, 5.00 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に窒素雰囲気下、炭酸カリウム (760 mg, 5.50 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。0 にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (1.18 g, 2.62 mmol, 52%) を淡緑色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.25 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.65 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89 - 6.98 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 - 7.37 (1H, m), 8.43 (1H, m).

## 【0304】

30

実施例 49 : 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - エトキシフェニル) チオ] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド

## 【0305】

## 【化70】



40

## 【0306】

2 - ブロモ - 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - エトキシフェニル) チオ] メチル] - 4 - メチルピリジン (1.18 g, 2.62 mmol) のトルエン (30 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78 にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 (1.54 M, 2.04 ml, 3.14 mmol) を加えた。反応混合物を -40 にて 30 分間攪拌した後、再び -78 まで冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド (0.243 ml, 3.14 mmol) を加えた。滴下終了後、反応混合物を -40 まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残

50

渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (786 mg, 1.97 mmol, 75 %) を白色固体として得た。

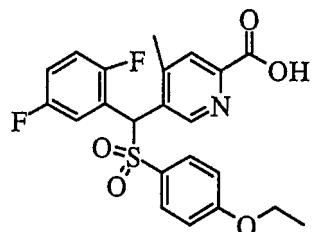
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.36 (3H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.76 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 - 6.99 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 - 7.48 (1H, m), 7.71 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.02 (1H, s).

【0307】

実施例 50 : 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -エトキシフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

【0308】

【化71】



10

20

【0309】

5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -エトキシフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド (783 mg, 1.96 mmol) のギ酸 (20 ml) 溶液に 31 % 過酸化水素水 (2 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0.1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (797 mg, 1.78 mmol, 91 %) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.44 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.24 (3H, s), 4.08 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 - 6.99 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 - 7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 9.17 (1H, s).

MS m/z : 448 (M<sup>+</sup> + H).

30

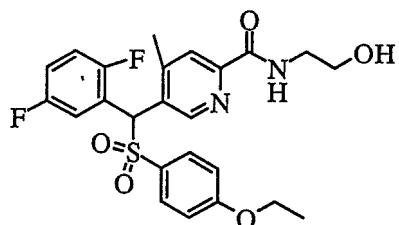
【0310】

実施例 51 : 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -エトキシフェニル)スルホニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【0311】

【化72】

40



【0312】

50

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - エトキシフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 112 mg , 0 . 25 mmol ) の塩化メチレン ( 3 ml ) 溶液に、室温にて 2 - アミノエタノール ( 0 . 017 ml , 0 . 28 mmol ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 37 mg , 0 . 28 mmol ) 、 4 - メチルモルホリン ( 0 . 030 ml , 0 . 28 mmol ) 及び 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 53 mg , 0 . 28 mmol ) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 97 mg , 0 . 20 mmol , 79% ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 44 ( 3 H , t , J = 7 . 1 Hz ) , 2 . 15 ( 3 H , s ) , 2 . 57 ( 1 H , br t , J = 5 . 1 Hz ) , 3 . 62 - 3 . 68 ( 2 H , m ) , 3 . 82 - 3 . 88 ( 2 H , m ) , 4 . 07 ( 2 H , q , J = 7 . 1 Hz ) , 5 . 93 ( 1 H , s ) , 6 . 87 ( 2 H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 6 . 92 - 7 . 06 ( 2 H , m ) , 7 . 56 ( 2 H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 82 - 7 . 89 ( 1 H , m ) , 7 . 92 ( 1 H , s ) , 8 . 40 ( 1 H , br t , J = 5 . 6 Hz ) , 9 . 11 ( 1 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3381 , 1668 , 1593 , 1527 , 1493 , 1321 , 1269 , 1140 .

Anal . Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C , 58 . 77 ; H , 4 . 93 ; F , 7 . 75 ; N , 5 . 71 ; S , 6 . 54 . Found : C , 58 . 41 ; H , 4 . 90 ; F , 7 . 91 ; N , 5 . 73 ; S , 6 . 66 .

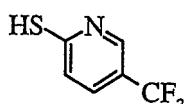
MS m / z : 491 ( M<sup>++</sup> H ) .

### 【 0313 】

#### 参考例 7 : 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - チオール

#### 【 0314 】

#### 【 化 73 】



#### 【 0315 】

2 - クロロ - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン ( 1 . 45 g , 8 . 00 mmol ) のエタノール ( 4 ml ) 溶液に、チオ尿素 ( 684 mg , 8 . 80 mmol ) を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、水酸化カリウム ( 792 mg , 12 . 0 mmol ) の水 ( 4 ml ) 溶液を加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を再び室温まで冷却し、1 規定水酸化ナトリウム及び塩化メチレンを加えた。分液操作後、水層に酢酸を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 860 mg , 4 . 80 mmol , 60% ) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 7 . 45 ( 1 H , dd , J = 9 . 0 , 2 . 2 Hz ) , 7 . 59 ( 1 H , d , J = 9 . 0 Hz ) , 7 . 81 ( 1 H , m ) .

MS m / z : 180 ( M<sup>++</sup> H ) .

#### 【 0316 】

#### 実施例 52 : 2 - プロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 2 - イル ] チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン

10

20

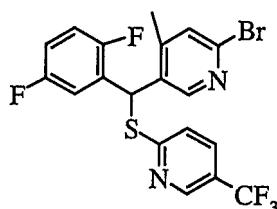
30

40

50

【0317】

【化74】



10

【0318】

参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(1.59g, 4.78mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液にアルゴン雰囲気下、0℃にて5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-チオール(857mg, 4.78mmol)、次いで炭酸カリウム(992mg, 7.18mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=20：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.97g, 4.15mmol, 87%)を淡緑色油状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.43(3H, s), 6.72(1H, s), 6.93-7.07(2H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.28(1H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, s), 7.70(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 8.35(1H, m), 8.58-8.60(1H, m).  
MS m/z: 475, 477(M<sup>+</sup>+H).

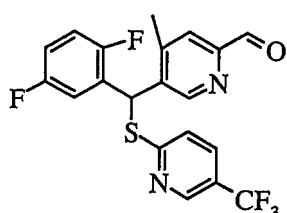
【0319】

実施例53: 5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

30

【0320】

【化75】



40

【0321】

2-ブロモ-5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)[[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン(1.97g, 4.15mmol)のトルエン(45ml)溶液にアルゴン雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.54M, 3.23ml, 4.97mmol)を加えた。反応混合物を-40℃にて30分間攪拌した後、再び-78℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.385ml, 4.97mmol)を加えた。滴下終了後、反応混合物を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=15：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(1.07g, 2.05mmol, 49%)を淡緑色油状物質として得た。

50

5.2 mmol, 61%) を黄色油状物質として得た。

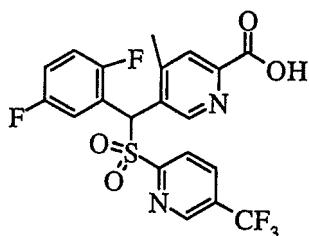
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.56 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.95 - 7.09 (2H, m), 7.23 - 7.29 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.79 (1H, m), 8.58 - 8.60 (1H, m), 8.79 (1H, s), 10.02 (1H, s).

### 【0322】

実施例54：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

### 【0323】

### 【化76】



### 【0324】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド (1.07 g, 2.52 mmol) のギ酸 (20 mL) 溶液に 31% 過酸化水素水 (2 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0.1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (604 mg, 1.28 mmol, 51%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.63 (3H, s), 6.95 (1H, s), 6.97 - 7.07 (2H, m), 7.67 - 7.73 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.15 - 8.17 (2H, m), 8.96 (1H, s), 9.07 (1H, s).

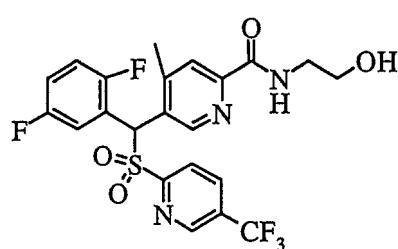
MS m/z : 473 (M<sup>++</sup> H).

### 【0325】

実施例55：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

### 【0326】

### 【化77】



### 【0327】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (118 mg, 0

10

20

30

40

50

. 25 mmol) の塩化メチレン(3 ml) 溶液に、室温にて 2-アミノエタノール(0.017 ml, 0.28 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37 mg, 0.28 mmol)、4-メチルモルホリン(0.030 ml, 0.28 mmol)、及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(53 mg, 0.28 mmol)を加えた。室温にて5時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物(91 mg, 0.18 mmol, 71%)を無色泡状物質として得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.46(1H, br s), 2.55(3H, s), 3.61-3.66(2H, m), 3.83(2H, br t, J=5.1 Hz), 6.90(1H, s), 6.97-7.07(2H, m), 7.66-7.72(1H, m), 8.02(1H, s), 8.12-8.15(2H, m), 8.34(1H, br t, J=5.6 Hz), 8.96(1H, s), 9.03(1H, s).

20

IR(ATR) cm<sup>-1</sup>: 3377, 1664, 1529, 1495, 1325, 1165, 1138, 1099, 1072.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 51.26; H, 3.52; F, 18.43; N, 8.15; S, 6.22. Found: C, 51.39; H, 3.61; F, 18.36; N, 8.04; S, 6.31.

20

MS m/z: 516(M<sup>+</sup>+H).

20

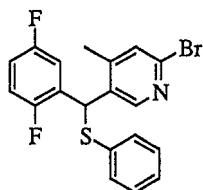
### 【0328】

実施例56: 2-ブロモ-5-[ (2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチルピリジン

30

### 【0329】

### 【化78】



40

### 【0330】

参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン(2.0 g, 6.0 mmol)とベンゼンチオール(618 μl, 6.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)に溶解し、0℃にて炭酸カリウム(996 mg, 7.2 mmol)を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物(1.6 g, 3.9 mmol, 66%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.31(3H, s), 5.81(1H, s), 6.93-7.00(2H, m), 7.22-7.39(7H, m), 8.37(1H, s).

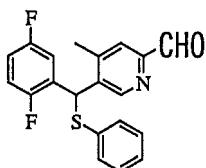
40

### 【0331】

実施例57: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル)(フェニルチオ)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

### 【0332】

## 【化79】



## 【0333】

2 - ブロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( フェニルチオ ) メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 1 . 2 g , 3 . 0 mmol ) のトルエン ( 30 ml ) 溶液を - 78 に 10 冷却し、アルゴン雰囲気下、n - プチルリチウム ( 1 . 54 M ヘキサン溶液、2 . 5 ml , 3 . 9 mmol ) を加えた。同温で 10 分間攪拌後、- 40 に昇温し 30 分間攪拌し、再び - 78 に冷却後、N , N - ジメチルホルムアミド ( 302 μl , 3 . 9 mmol ) を加えた。同温で 30 分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 93 : 7 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 250 mg , 0 . 70 mmol , 25 % ) を無色油状物質として得た。

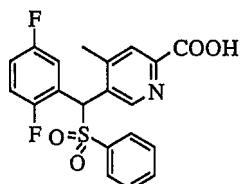
<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 42 ( 3 H , s ) , 5 . 91 ( 1 H , s ) , 6 . 95 - 7 . 01 ( 2 H , m ) , 7 . 23 - 7 . 32 ( 5 H , m ) , 7 . 44 - 7 . 47 ( 1 H , m ) , 7 . 74 ( 1 H , s ) , 8 . 78 ( 1 H , s ) , 10 . 02 ( 1 H , s ) . 20

## 【0334】

実施例 58 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( フェニルスルホニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

## 【0335】

## 【化80】



## 【0336】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( フェニルチオ ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 250 mg , 0 . 70 mmol ) をギ酸 ( 7 ml ) に溶解し、0 にて 31 % 過酸化水素水 ( 0 . 7 ml ) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取り、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物 ( 90 mg , 0 . 22 mmol , 32 % ) を白色固体として得た。 30

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 23 ( 3 H , s ) , 5 . 99 ( 1 H , s ) , 6 . 91 - 7 . 08 ( 2 H , m ) , 7 . 46 - 7 . 52 ( 2 H , m ) , 7 . 64 - 7 . 70 ( 3 H , m ) , 7 . 80 - 7 . 84 ( 1 H , m ) , 7 . 98 ( 1 H , s ) , 9 . 20 ( 1 H , s ) . 40

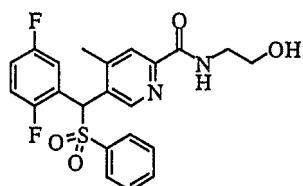
MS m/z : 404 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0337】

実施例 59 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( フェニルスルホニル ) メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0338】

## 【化81】



## 【0339】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) ( フェニルスルホニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 90 mg , 0 . 22 mmol ) 、 2 - アミノエタノール ( 27 μl , 0 . 45 mmol ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 64 mg , 0 . 34 mmol ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 30 mg , 0 . 22 mmol ) 、 及びトリエチルアミン ( 92 μl , 0 . 66 mmol ) を塩化メチレン ( 15 ml ) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー ( 5 % メタノール / 塩化メチレンで展開し、30 % メタノール / 塩化メチレンで溶出 ) にて精製し、標記化合物 ( 30 mg , 0 . 067 mmol , 30 % ) を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 14 ( 3 H , s ) , 2 . 52 - 2 . 56 ( 1 H , m ) , 3 . 62 - 3 . 68 ( 2 H , m ) , 3 . 82 - 3 . 87 ( 2 H , m ) , 5 . 97 ( 1 H , s ) , 6 . 90 - 7 . 07 ( 2 H , m ) , 7 . 43 - 7 . 49 ( 2 H , m ) , 7 . 62 - 7 . 69 ( 3 H , m ) , 7 . 81 - 7 . 87 ( 1 H , m ) , 7 . 93 ( 1 H , s ) , 8 . 39 ( 1 H , br s ) , 9 . 13 ( 1 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3413 , 2940 , 1662 , 1650 , 1529 , 1496 , 1307 , 1143 .

MS m/z : 447 ( M<sup>++</sup> H ) .

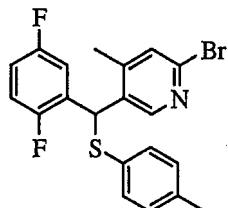
FAB - MS : 447 . 1194 ( Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : 447 . 1190 ) .

## 【0340】

実施例 60 : 2 - プロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - メチルフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン

## 【0341】

## 【化82】



30

40

## 【0342】

参考例 2 で得られた 2 - プロモ - 5 - [ クロロ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 2 . 0 g , 6 . 0 mmol ) と 4 - メチルベンゼンチオール ( 746 mg , 6 . 0 mmol ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 30 ml ) に溶解し、0 °C にて炭酸カリウム ( 996 mg , 7 . 2 mmol ) を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5

50

溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（2.5 g, 6.0 mmol, quant.）を淡緑色油状物質として得た。

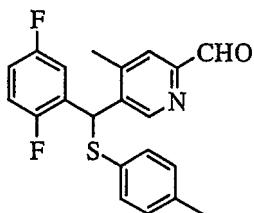
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.90 - 6.99 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 - 7.39 (1H, m), 8.38 (1H, s).

### 【0343】

実施例61：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メチルフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

### 【0344】

### 【化83】



### 【0345】

2-ブロモ-5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メチルフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン（2.5 g, 6.0 mmol）のトルエン（60 ml）溶液を-78に冷却し、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウム（1.54 Mヘキサン溶液、4.6 ml, 7.1 mmol）を加えた。同温で10分間攪拌後、-40に昇温し30分間攪拌し、再び-78に冷却後、N,N-ジメチルホルムアミド（720 μl, 7.1 mmol）を加えた。同温で30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=95:5溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（900 mg, 2.4 mmol, 41%）を淡黄色油状物質として得た。

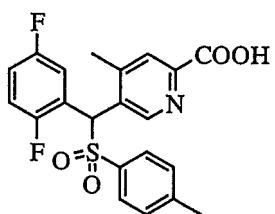
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 2.41 (3H, s), 5.85 (1H, s), 6.96 - 6.98 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 - 7.47 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.02 (1H, s).

### 【0346】

実施例62：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メチルフェニル）スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸

### 【0347】

### 【化84】



### 【0348】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-メチルフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド（900 mg, 2.4 mmol）をギ酸（20 m

10

20

30

40

50

1)に溶解し、0にて31%過酸化水素水(2.5ml)を加えた。室温で5時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取り、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物(520mg, 1.2mmol, 51%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23(3H, s), 2.43(3H, s), 5.97(1H, s), 6.92-7.08(2H, m), 7.26(2H, d, J=8.3Hz), 7.56(2H, d, J=8.3Hz), 7.81-7.86(1H, m), 7.98(1H, s), 9.17(1H, s).

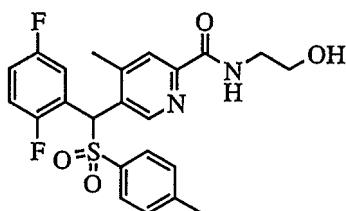
MS m/z: 418(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0349】

実施例63: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-メチルフェニル) スルホニル] メチル] - N - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0350】

#### 【化85】



10

20

30

40

#### 【0351】

5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-メチルフェニル) スルホニル] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸(208mg, 0.5mmol)、2 - アミノエタノール(46μl, 0.75mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(144mg, 0.75mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(68mg, 0.5mmol)、及びトリエチルアミン(209μl, 1.5mmol)を塩化メチレン(35ml)に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(6%メタノール / 塩化メチレンで展開し、30%メタノール / 塩化メチレンで溶出)にて精製し、標記化合物(125mg, 0.27mmol, 54%)を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14(3H, s), 2.42(3H, s), 2.58(1H, t, J=5.2Hz), 3.62-3.67(2H, m), 3.85(2H, q, J=5.2Hz), 5.95(1H, s), 6.92-7.07(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.3Hz), 7.54(2H, d, J=8.3Hz), 7.83-7.88(1H, m), 7.92(1H, s), 8.40(1H, br s), 9.11(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3388, 1664, 1594, 1527, 1492, 1145.

MS m/z: 461(M<sup>+</sup>+H).

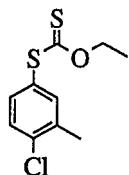
Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59.99; H, 4.82; F, 8.25; N, 6.08; S, 6.96. Found: C, 59.94; H, 4.81; F, 8.03; N, 5.94; S, 6.81.

#### 【0352】

参考例8: ジチオ炭酸S - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) O - エチル

#### 【0353】

## 【化86】



## 【0354】

4 - クロロ - 3 - メチルアニリン (4.5 g, 31.8 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、-5 ℃ にて 1 規定塩酸 (95 ml) を加えた、次いで亜硝酸ナトリウム (2.6 g, 38.2 mmol) の水 (20 ml) 溶液を滴下した後、同温にて 30 分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸 O - エチルカリウム (7.6 g, 47.7 mmol) の水 (100 ml) 溶液に 65 ℃ にて滴下した。反応混合物を 90 ℃ まで昇温、30 分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 99 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (3.9 g, 15.8 mmol, 50%) を淡褐色油状物質として得た。

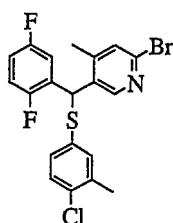
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.39 (3H, s), 4.61 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.25 - 7.40 (3H, m).

## 【0355】

実施例 64 : 2 - プロモ - 5 - [ [(4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) チオ] (2,5 - フジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン

## 【0356】

## 【化87】



## 【0357】

ジチオ炭酸 S - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) O - エチル (3.9 g, 15.8 mmol) のエタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (48 ml) を加え 60 ℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えた後、塩化メチレンにて洗浄した。水層を 5 規定塩酸にて酸性とした後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例 2 で得られた 2 - プロモ - 5 - [ クロロ (2,5 - フジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン (4.5 g, 13.8 mmol) を N,N - デミチルホルムアミド (80 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.4 g, 18 mmol) を加えた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物 (4.3 g, 9.5 mmol, 60%) を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 2.31 (3H, s), 5.78 (1H, s), 6.93 - 7.33 (7H, m), 8.39 (1H, s)

MS m/z : 454, 456 (M<sup>+</sup> + H).

10

20

30

40

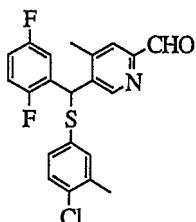
50

## 【0358】

実施例 65 : 5 - [ [ (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) チオ ] (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド

## 【0359】

## 【化88】



10

## 【0360】

2 - ブロモ - 5 - [ [ (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) チオ ] (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン (2 . 0 g , 4 . 4 mmol) のトルエン (50 ml) 溶液を -78 ℃ に冷却し、アルゴン雰囲気下、n - ブチルリチウム (1 . 54 M ヘキサン溶液、3 . 4 ml , 5 . 3 mmol) を加えた。同温で 10 分間攪拌後、-40 ℃ に昇温し 30 分間攪拌し、再び -78 ℃ に冷却後、N , N - ジメチルホルムアミド (409 μl , 5 . 3 mmol) を加えた。同温で 30 分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (700 mg , 1 . 7 mmol , 40%) を無色油状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2 . 29 (3H, s) , 2 . 43 (3H, s) , 5 . 88 (1H, s) , 6 . 99 - 7 . 05 (3H, m) , 7 . 19 - 7 . 21 (2H, m) , 7 . 38 - 7 . 41 (1H, m) , 7 . 75 (1H, s) , 8 . 79 (1H, s) , 10 . 02 (1H, s) .

MS m/z : 404 (M<sup>+</sup> + H) .

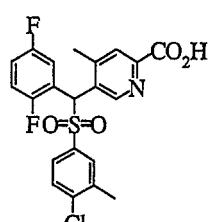
## 【0361】

実施例 66 : 5 - [ [ (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) スルホニル ] (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

30

## 【0362】

## 【化89】



40

## 【0363】

5 - [ [ (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) チオ ] (2 , 5 - ジフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド (700 mg , 1 . 7 mmol) をギ酸 (15 ml) に溶解し、0 ℃ にて 31% 過酸化水素水 (1 . 7 ml) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物 (600 mg , 1 . 3 mmol , 78%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2 . 31 (3H, s) , 2 . 38 (3H, s) , 5 . 97 (1H, s) , 6 . 93 - 7 . 09 (2H, m) , 7 . 41 - 7 . 44 (2H, m) , 7 . 56 - 7 . 57 (1H, m) , 7 . 73 - 7 . 77 (1H, m) , 8 .

50

0.3 (1H, s), 9.22 (1H, s).

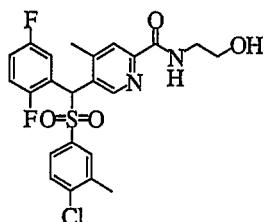
MS m/z: 452 (M<sup>++</sup>H).

【0364】

実施例67: 5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【0365】

【化90】



10

【0366】

5-[[(4-クロロ-3-メチルフェニル)スルホニル](2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (300mg, 0.66mmol)、2-アミノエタノール (60μl, 0.99mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (191mg, 0.99mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (89mg, 0.66mmol) 及びトリエチルアミン (275μl, 1.98mmol) を塩化メチレン (60ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (5%メタノール/塩化メチレンで展開し、30%メタノール/塩化メチレンで溶出) にて精製し、標記化合物 (190mg, 0.38mmol, 58%) を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.58-2.59 (1H, m), 3.65-3.66 (2H, m), 3.84-3.86 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.92-7.07 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.74-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.14 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3390, 1664, 1527, 1492, 1147, 1049.

MS m/z: 495 (M<sup>++</sup>H).

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>C1F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S · 0.25H<sub>2</sub>O: C, 55.31; H, 4.34; Cl, 7.10; F, 7.61; N, 5.61, S, 6.42. Found: C, 55.29; H, 4.24; Cl, 7.50; F, 7.56; N, 5.64; S, 6.51.

【0367】

参考例9: ジチオ炭酸O-エチルS-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)

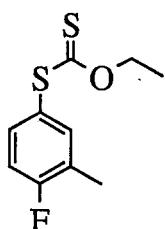
【0368】

20

30

40

## 【化91】



## 【0369】

4フルオロ - 3 - メチルアニリン (5.0 g, 40 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、-5 ℃にて1規定塩酸 (120 ml) を加え、次いで亜硝酸ナトリウム (3.3 g, 48 mmol) の水 (20 ml) 溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸O - エチルカリウム (9.6 g, 60 mmol) の水 (100 ml) 溶液に65 ℃にて滴下した。反応混合物を90 ℃まで昇温、30分間攪拌した後、室温まで冷却し、水を加えて、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水で2回、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 99 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (4.0 g, 17.4 mmol, 43%) を黄色油状物質として得た。

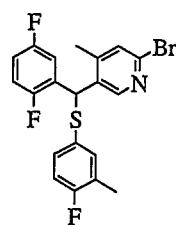
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.30 - 1.35 (3H, m), 2.29 (3H, s), 4.59 - 4.63 (2H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.26 - 7.37 (2H, m).

## 【0370】

実施例68：2 - ブロモ - 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン

## 【0371】

## 【化92】



## 【0372】

ジチオ炭酸O - エチル S - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) (4.0 g, 17.4 mmol) のエタノール (55 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (48 ml) を加え 60 ℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水をえた後、塩化メチレンにて洗浄した。水層を5規定塩酸にて酸性とした後、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣と参考例2で得られた2 - ブロモ - 5 - [クロロ(2,5 - ジフルオロフェニル)メチル] - 4 - メチルピリジン (4.8 g, 14.7 mmol) をN,N - デミチルホルムアミド (80 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.6 g, 19.2 mmol) をえた後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンと酢酸エチルの混合溶液で洗浄後、ろ過し、標記化合物 (3.1 g, 7.1 mmol, 41%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 5.71 (1H, s), 6.85 - 7.33 (7H, m), 8.43 (1H, s).

10

20

30

40

50

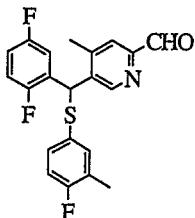
MS m/z : 438, 440 (M<sup>+</sup> + H) .

【0373】

実施例 69 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド

【0374】

【化93】



10

【0375】

2 - ブロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 2 . 0 g , 4 . 6 mmol ) のトルエン ( 50 ml ) 溶液を - 78 に冷却し、アルゴン雰囲気下、n - プチルリチウム ( 1 . 5 4 M ヘキサン溶液、3 . 6 ml , 5 . 5 mmol ) を加えた。同温で 10 分間攪拌後、- 40 に昇温し 30 分間攪拌した。再び - 78 に冷却後、N , N - ジメチルホルムアミド ( 424 μl , 5 . 5 mmol ) を加えた。同温で 30 分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 1 . 1 g , 2 . 8 mmol , 63 % ) を無色油状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 18 ( 3H , s ) , 2 . 39 ( 3H , s ) , 5 . 82 ( 1H , s ) , 6 . 85 - 6 . 99 ( 3H , m ) , 7 . 09 - 7 . 19 ( 2H , m ) , 7 . 37 - 7 . 41 ( 1H , m ) , 7 . 73 ( 1H , s ) , 8 . 82 ( 1H , s ) , 10 . 02 ( 1H , s ) .

MS m/z : 388 (M<sup>+</sup> + H) .

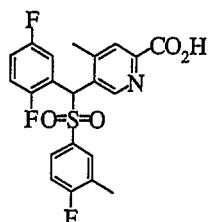
【0376】

30

実施例 70 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

【0377】

【化94】



40

【0378】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 1 . 1 g , 2 . 8 mmol ) をギ酸 ( 20 ml ) に溶解し、0 にて 31 % 過酸化水素水 ( 2 . 8 ml ) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取し、十分水で洗浄した後、減圧乾燥し、標記化合物 ( 1 . 0 g , 2 . 3 mmol , 81 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 28 ( 3H , s ) , 2 . 30 ( 3H , s ) , 5 . 96 ( 1H , s ) , 6 . 93 - 7 . 10 ( 3H , m ) , 7 . 48 - 7 . 58 ( 2H , m ) , 7 . 73 - 7 . 77 ( 1H , m ) , 8 . 02 ( 1H , s ) , 9 . 23 ( 1H , s ) .

50

, s) .

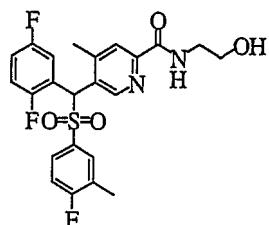
MS m/z : 436 (M<sup>++</sup>H) .

【0379】

実施例71：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-フルオロ-3-メチルフェニル）スルホニル]メチル]-N-（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【0380】

【化95】



10

【0381】

5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-フルオロ-3-メチルフェニル）スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸（300mg, 0.69mmol）、2-アミノエタノール（60μl, 1.0mmol）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（193mg, 1.0mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（93mg, 0.69mmol）及びトリエチルアミン（292μl, 2.1mmol）を塩化メチレン（60ml）に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応混合液に水を加え、塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（5%メタノール／塩化メチレンで展開し、30%メタノール／塩化メチレンで溶出）にて精製し、標記化合物（190mg, 0.39mmol, 58%）を白色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.57 (1H, t, J = 5.2Hz), 3.63 - 3.67 (2H, m), 3.85 (2H, q, J = 5.2Hz), 5.94 (1H, s), 6.92 - 7.08 (3H, m), 7.44 - 7.49 (1H, m), 7.54 - 7.57 (1H, m), 7.74 - 7.78 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 9.15 (1H, s) .

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3388, 1664, 1527, 1490, 1240, 1141 .

MS m/z : 479 (M<sup>++</sup>H) .

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.73; H, 4.42; F, 11.91; N, 5.85; S, 6.70. Found: C, 57.57; H, 4.63; F, 11.66; N, 5.60; S, 6.59.

30

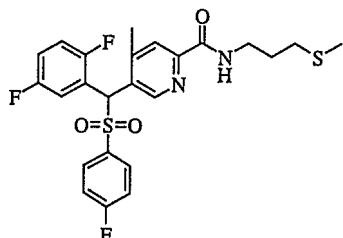
【0382】

実施例72：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（4-フルオロフェニル）スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

【0383】

40

## 【化96】



## 【0384】

10

実施例12で得られた5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸(222mg, 0.527mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、3 - メチルチオプロピルアミン(66mg, 0.632mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(71mg, 0.527mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(121mg, 0.632mmol)ならびに4 - メチルモルホリン(69μl, 0.632mmol)を加えた。反応液を室温にて3日間攪拌し、減圧濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：塩化メチレン(=1:20)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(253mg, 0.497mmol, 94%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.90 - 2.00(2H, m), 2.13(3H, s), 2.20(3H, s), 2.60(2H, t, J = 7.2Hz), 3.55 - 3.65(2H, m), 5.95(1H, s), 6.90 - 7.20(4H, m), 7.66 - 7.75(2H, m), 7.75 - 7.84(1H, m), 7.96(1H, s), 8.13 - 8.20(1H, m), 9.14(1H, s).  
IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3421, 1679, 1589, 1525, 1494, 1295, 1278, 1234, 1143, 850, 825.  
MS m/z : 509(M<sup>++</sup>H).

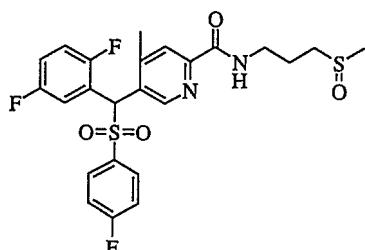
## 【0385】

30

実施例73: 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチル - N - [3 - (メチルスルフィニル)プロピル]ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0386】

## 【化97】



40

## 【0387】

5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチル - N - [3 - (メチルチオ)プロピル]ピリジン - 2 - カルボキサミド(149mg, 0.293mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に3 - クロロ過安息香酸(51mg, 0.293mmol)を氷冷にて加え30分間攪拌した。反応液に氷冷にて3 - クロロ過安息香酸(20mg, 0.116mmol)を加え15分間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカ

50

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:30)の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(122mg, 0.232mmol, 79%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.10-2.20(2H, m), 2.23(3H, s), 2.58-2.61(3H, m), 2.76-2.83(2H, m), 3.60-3.71(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.11-7.19(2H, m), 7.68-7.74(2H, m), 7.75-7.82(1H, m), 7.96(1H, s), 8.21-8.29(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3394, 1670, 1590, 1525, 1492, 1319, 1288, 1236, 1149, 1049.

mp: 170-173

MS m/z: 525(M<sup>++</sup>H).

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 54.95; H, 4.42; F, 10.87; N, 5.34; S, 12.23.

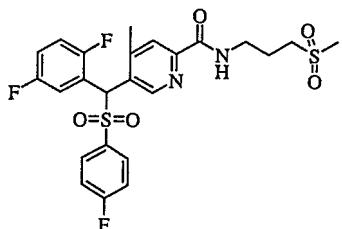
Found: C, 54.96; H, 4.34; F, 11.14; N, 5.42; S, 12.20.

### 【0388】

実施例74: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド

### 【0389】

### 【化98】



### 【0390】

実施例72で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチル-N-[3-(メチルチオ)プロピル]ピリジン-2-カルボキサミド(100mg, 0.197mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(68mg, 0.393mmol)を加えた。反応液を室温にて15分間攪拌後、3-クロロ過安息香酸(30mg, 0.174mmol)を加えた。反応液を室温にて15分間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン：酢酸エチル(=3:2)の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(79mg, 0.146mmol, 74%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.17-2.28(2H, m), 2.23(3H, s), 2.93(3H, s), 3.09-3.17(2H, m), 3.62-3.70(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.10-7.20(2H, m), 7.67-7.82(3H, m), 7.95(1H, s), 8.18-8.28(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3392, 1668, 1590, 1525, 1494, 1317

10

20

30

40

50

, 1 2 8 8 , 1 2 3 6 , 1 1 5 1 , 1 1 4 1 , 1 0 8 1 .

m p : 1 8 2 - 1 8 5

M S m / z : 5 4 1 ( M<sup>++</sup> H ) .

A n a l . c a l c d f o r C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> : C , 5 3 . 3 2 ; H , 4 . 2 9 ; F , 1 0 . 5 4 ; N , 5 . 1 8 ; S , 1 1 . 8 6 .

F o u n d : C , 5 3 . 3 8 ; H , 4 . 2 4 ; F , 1 0 . 5 4 ; N , 5 . 1 9 ; S , 1 2 . 0 1 .

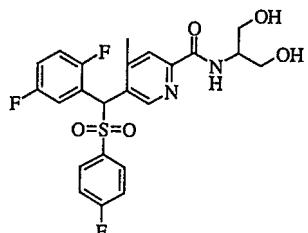
### 【 0 3 9 1 】

実施例 7 5 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( ヒドロキシメチル ) エチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

10

### 【 0 3 9 2 】

### 【 化 9 9 】



20

### 【 0 3 9 3 】

実施例 1 2 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 9 3 m g , 0 . 2 2 1 m m o l ) の塩化メチレン ( 3 m l ) 溶液に 2 - アミノ - 1 , 3 - プロパンジオール ( 2 4 m g , 0 . 2 6 5 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリニアゾール ( 3 0 m g , 0 . 2 2 1 m m o l ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 5 1 m g , 0 . 2 6 5 m m o l ) ならびに 4 - メチルモルホリン ( 2 9 μ l , 0 . 2 6 5 m m o l ) を加え、室温にて 1 7 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン ( = 1 : 2 0 ) の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル - ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 ( 8 1 m g , 0 . 1 6 4 m m o l , 7 4 % ) を白色粉末として得た。

30

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 2 1 ( 3 H , s ) , 2 . 4 6 - 2 . 5 7 ( 2 H , m ) , 3 . 8 7 - 4 . 0 3 ( 4 H , m ) , 4 . 1 0 - 4 . 1 9 ( 1 H , m ) , 5 . 9 6 ( 1 H , s ) , 6 . 9 0 - 7 . 0 9 ( 2 H , m ) , 7 . 1 1 - 7 . 1 9 ( 2 H , m ) , 7 . 6 7 - 7 . 7 4 ( 2 H , m ) , 7 . 7 5 - 7 . 8 2 ( 1 H , m ) , 7 . 9 6 ( 1 H , s ) , 8 . 6 3 ( 1 H , b r d , J = 7 . 6 H z ) , 9 . 1 7 ( 1 H , s ) . I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 3 4 2 1 , 3 2 7 8 , 1 6 3 9 , 1 5 9 0 , 1 5 3 6 , 1 4 9 4 , 1 3 1 9 , 1 2 9 2 , 1 2 3 4 , 1 1 4 3 , 1 0 7 6 , 1 0 4 1 .

40

m p : 1 5 0 - 1 5 2

M S m / z : 4 9 5 ( M<sup>++</sup> H ) .

A n a l . c a l c d f o r C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C , 5 5 . 8 7 ; H , 4 . 2 8 ; F , 1 1 . 5 3 ; N , 5 . 6 7 ; S , 6 . 4 8 .

F o u n d : C , 5 5 . 7 4 ; H , 4 . 1 3 ; F , 1 1 . 7 4 ; N , 5 . 6 8 ; S , 6 . 6 3 .

### 【 0 3 9 4 】

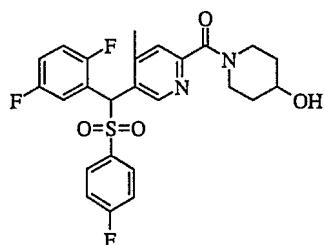
実施例 7 6 : 1 - [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] ピペリジン - 4

50

- オール

【0395】

【化100】



10

【0396】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4-メチルピリジン-2-カルボン酸(94mg, 0.223mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に4-ヒドロキシピペリジン(27mg, 0.268mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(30mg, 0.223mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(51mg, 0.268mmol)ならびに4-メチルモルホリン(29μl, 0.268mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:30)の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(76mg, 0.151mmol, 68%)を白色粉末として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.60 - 1.72(2H, m), 1.90 - 2.09(2H, m), 2.25(3H, s), 3.30 - 3.50(2H, m), 3.82 - 4.08(2H, m), 4.12 - 4.28(1H, m), 5.95(1H, s), 6.89 - 6.98(1H, m), 7.00 - 7.08(1H, m), 7.10 - 7.20(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70 - 7.80(3H, m), 9.17(1H, s).

30

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3463, 1606, 1589, 1492, 1444, 1326, 1282, 1238, 1147, 1081, 1027.

mp: 171 - 173

MS m/z: 505(M<sup>++</sup>H).

Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59.52; H, 4.59; F, 11.30; N, 5.55; S, 6.36.

Found: C, 59.43; H, 4.68; F, 11.41; N, 5.55; S, 6.53.

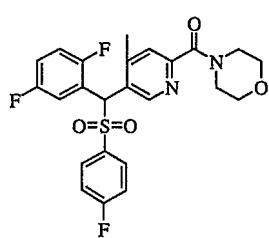
【0397】

実施例77: 4-[ [5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]モルホリン

40

【0398】

【化101】



50

## 【0399】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4-メチルピリジン - 2-カルボン酸 (119 mg, 0.282 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液にモルホリン (30 µl, 0.339 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (38 mg, 0.282 mmol)、1-エチル - 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (65 mg, 0.339 mmol) ならびに4-メチルモルホリン (37 µl, 0.339 mmol) を加えた。反応液を室温にて5日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、65%酢酸エチル / ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル - ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (94 mg, 0.192 mmol, 68%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 3.68 - 3.86 (8H, m), 5.95 (1H, s), 6.89 - 7.08 (2H, m), 7.10 - 7.20 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.70 - 7.80 (3H, m), 9.17 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1629, 1590, 1492, 1461, 1324, 1280, 1226, 1147, 1114, 1083.

mp: 165 - 167

MS m/z: 491 (M<sup>++</sup> H).

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 58.77; H, 4.32; F, 11.62; N, 5.71; S, 6.54.

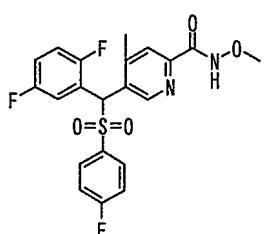
Found: C, 58.81; H, 4.25; F, 11.94; N, 5.78; S, 6.71.

## 【0400】

実施例78: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N-メトキシ - 4-メチルピリジン - 2-カルボキサミド

## 【0401】

## 【化102】



## 【0402】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4-メチルピリジン - 2-カルボン酸 (96 mg, 0.228 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液にO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (23 mg, 0.273 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (31 mg, 0.228 mmol)、1-エチル - 3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (52 mg, 0.273 mmol) ならびに4-メチルモルホリン (59 µl, 0.546 mmol) を加えた。反応液を室温にて5日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、65%酢酸エチル / ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮し、白色固体を得た。得られた固体を酢酸エチル - ヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (66 mg, 0.147 mmol, 64%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.90 - 7.10 (2H, m), 7.11 - 7.20 (2H, m), 7.65 - 7.80 (3H, m), 7.95 (1H, s), 9.11 (1H,

10

20

30

40

50

, s ) , 1 0 . 2 1 ( 1 H , b r s ) .

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 3 4 3 , 1 6 8 9 , 1 5 8 7 , 1 4 7 5 , 1 2 9 5 , 1 2 3 8 , 1 2 0 7 , 1 1 7 2 , 1 1 4 1 , 1 1 1 2 , 1 0 7 9 .

m p : 2 3 1 - 2 3 4

M S m / z : 4 5 1 ( M <sup>++</sup> H ) .

A n a l . c a l c d f o r C <sub>21</sub>H <sub>17</sub>F <sub>3</sub>N <sub>2</sub>O <sub>4</sub>S : C , 5 6 . 0 0 ; H , 3 . 8 0 ; F , 1 2 . 6 5 ; N , 6 . 2 2 ; S , 7 . 1 2 .

F o u n d : C , 5 6 . 0 0 ; H , 3 . 8 0 ; F , 1 2 . 8 5 ; N , 6 . 3 2 ; S , 7 . 2 3 .

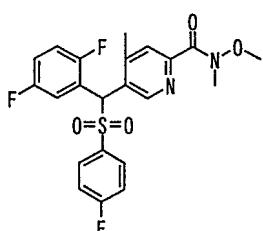
#### 【 0 4 0 3 】

10

実施例 7 9 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - メトキシ - N , 4 - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【 0 4 0 4 】

#### 【 化 1 0 3 】



20

#### 【 0 4 0 5 】

実施例 1 2 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 ( 9 9 m g , 0 . 2 3 5 m m o l ) の塩化メチレン ( 3 m l ) 溶液に N , O - ジメチルヒドロキシリルアミン塩酸塩 ( 2 8 m g , 0 . 2 8 2 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリニアゾール ( 3 2 m g , 0 . 2 3 5 m m o l ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 5 4 m g , 0 . 3 8 2 m m o l ) ならびに 4 - メチルモルホリン ( 6 1 μ l , 0 . 5 6 4 m m o l ) を加えた。反応液を室温にて 5 日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル ( = 1 : 1 ) の溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル - ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 ( 7 3 m g , 0 . 1 5 7 m m o l , 6 7 % ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 2 1 ( 3 H , s ) , 3 . 4 2 ( 3 H , b r s ) , 3 . 8 1 ( 3 H , s ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 9 0 - 7 . 0 9 ( 2 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 1 9 ( 2 H , m ) , 7 . 4 8 - 7 . 5 9 ( 1 H , m ) , 7 . 6 8 - 7 . 8 1 ( 3 H , m ) , 9 . 2 0 ( 1 H , s ) .

I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 1 6 3 1 , 1 5 9 0 , 1 4 9 0 , 1 4 2 5 , 1 3 2 4 , 1 2 8 6 , 1 2 3 2 , 1 1 4 7 , 1 0 8 3 , 9 8 7 , 9 0 4 .

m p : 1 5 6 - 1 5 8

M S m / z : 4 6 5 ( M <sup>++</sup> H ) .

A n a l . c a l c d f o r C <sub>22</sub>H <sub>19</sub>F <sub>3</sub>N <sub>2</sub>O <sub>4</sub>S : C , 5 6 . 8 9 ; H , 4 . 1 2 ; F , 1 2 . 2 7 ; N , 6 . 0 3 ; S , 6 . 9 0 .

F o u n d : C , 5 6 . 9 6 ; H , 4 . 1 1 ; F , 1 2 . 5 3 ; N , 6 . 0 8 ; S , 7 . 0 2 .

#### 【 0 4 0 6 】

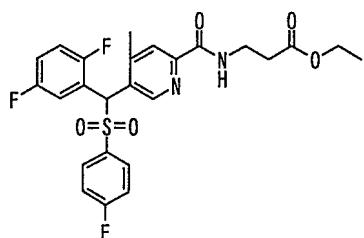
40

実施例 8 0 : N - [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] - - アラニンエチルエステル

50

【0407】

【化104】



10

【0408】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (106 mg, 0.252 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に - アラニンエチルエステル塩酸塩 (46 mg, 0.302 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.252 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (58 mg, 0.302 mmol) ならびに4 - メチルモルホリン (66 µl, 0.604 mmol) を加えた。反応液を室温にて15時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル (= 1 : 1) の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (126 mg, 0.242 mmol, 96%) をアモルファス状物質として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.20 (3H, s), 2.64 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.70 - 3.79 (2H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.95 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.65 - 7.73 (2H, m), 7.76 - 7.83 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.40 - 8.50 (1H, m), 9.14 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3396, 1727, 1671, 1589, 1521, 1492, 1326, 1292, 1236, 1186, 1147, 1081.

MS m/z: 520 (M<sup>+</sup>).

20

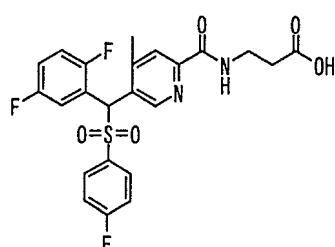
30

【0409】

実施例81: N - [ [ 5 - [ (2,5 - ジフルオロフェニル) [ (4 - フルオロフェニル)スルホニル] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] カルボニル] - - アラニン

【0410】

【化105】



40

【0411】

N - [ [ 5 - [ (2,5 - ジフルオロフェニル) [ (4 - フルオロフェニル)スルホニル] メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル] カルボニル] - - アラニンエチルエステル (120 mg, 0.231 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) ならびに水 (3 ml) 溶液に水酸化リチウム - 水和物 (12 mg, 0.277 mmol) を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に1N 塩酸 (0.3 ml) および水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した

50

。得られた濃縮残渣に酢酸エチル - ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物 (102 mg, 0.207 mmol, 90%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.20 (3H, s), 2.74 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.78 (2H, q, J = 6.3 Hz), 5.95 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.65 - 7.75 (2H, m), 7.76 - 7.82 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.47 (1H, br t, J = 6.3 Hz), 9.17 (1H, s).  
IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3062, 2969, 1716, 1654, 1589, 1531, 1490, 1326, 1230, 1182, 1145, 1085.

m.p.: 223 - 226

10

MS m/z: 493 (M<sup>+</sup> + H).

Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56.09; H, 3.89; F, 11.57; N, 5.69; S, 6.51.

Found: C, 56.00; H, 3.91; F, 11.57; N, 5.67; S, 6.60.

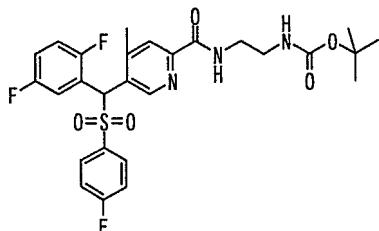
#### 【0412】

実施例82: [2-[5-[[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル

【0413】

20

【化106】



#### 【0414】

30

実施例12で得られた5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸 (374 mg, 0.888 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に (2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル (170 μl, 1.07 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (120 mg, 0.888 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (206 mg, 1.07 mmol) ならびに 4-メチルモルホリン (116 μl, 1.07 mmol) を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (= 1:1) の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (491 mg, 0.871 mmol, 98%) をアモルファス状物質として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.43 (9H, s), 2.20 (3H, s), 3.32 - 3.45 (2H, m), 3.53 - 3.65 (2H, m), 4.87 - 4.97 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.67 - 7.82 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.25 - 8.35 (1H, m), 9.15 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3334, 1700, 1670, 1589, 1521, 1492, 1365, 1328, 1236, 1145, 1081.

MS m/z: 564 (M<sup>+</sup> + H).

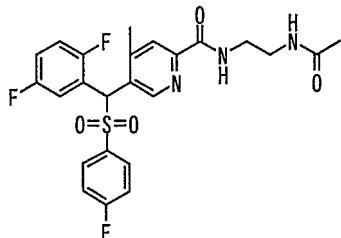
50

## 【0415】

実施例 83 : N - [ 2 - ( アセチルアミノ ) エチル ] - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0416】

## 【化107】



10

## 【0417】

[ 2 - [ [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] カルバミン酸 *t e r t* - ブチル ( 90 mg , 0 . 160 mmol ) の塩化メチレン ( 5 ml ) 溶液にトリフルオロ酢酸 ( 2 ml ) を加えて、室温にて 2 . 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンおよび 0 . 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン ( 5 ml ) に溶解し、無水酢酸 ( 23 μl , 0 . 240 mmol ) 、トリエチルアミン ( 26 μl , 0 . 240 mmol ) ならびに触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを加えた。反応液を室温にて 20 時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール : 塩化メチレン ( = 1 : 20 ) の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 79 mg , 0 . 156 mmol , 98 % ) をアモルファス状物質として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 99 ( 3 H , s ) , 2 . 23 ( 3 H , s ) , 3 . 46 - 3 . 54 ( 2 H , m ) , 3 . 58 - 3 . 59 ( 2 H , m ) , 5 . 96 ( 1 H , s ) , 6 . 18 - 6 . 28 ( 1 H , m ) , 6 . 90 - 7 . 09 ( 2 H , m ) , 7 . 15 ( 2 H , t , J = 8 . 5 Hz ) , 7 . 77 - 7 . 92 ( 3 H , m ) , 7 . 96 ( 1 H , s ) , 8 . 33 - 8 . 43 ( 1 H , m ) , 9 . 16 ( 1 H , s ) .

30

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3392 , 3361 , 1587 , 1536 , 1490 , 1454 , 1317 , 1276 , 1232 , 1147 .

30

MS m/z : 505 ( M<sup>+</sup> ) .

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : C , 57 . 02 ; H , 4 . 39 ; F , 11 . 27 ; N , 8 . 31 ; S , 6 . 34 .

Found : C , 56 . 88 ; H , 4 . 47 ; F , 11 . 45 ; N , 8 . 25 ; S , 6 . 44 .

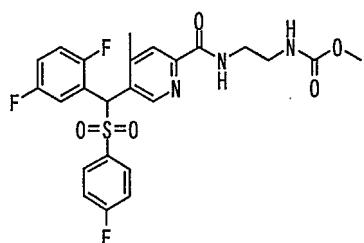
40

## 【0418】

実施例 84 : [ 2 - [ [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] エチル ] カルバミン酸メチル

## 【0419】

## 【化108】



10

## 【0420】

実施例82で得られた[2-[[(5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(90mg, 0.160mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンならびに0.5N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を塩化メチレン(5ml)に溶解し、クロロギ酸メチル(19μl, 0.240mmol)ならびにトリエチルアミン(26μl, 0.240mmol)を加えた。反応液を室温にて20時間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、60%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(71mg, 0.136nmol, 85%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.21(3H, s), 3.40-3.48(2H, m), 3.58-3.65(2H, m), 3.68(3H, s), 5.11-5.22(1H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.15(2H, t, J=8.5Hz), 7.68-7.73(2H, m), 7.75-7.82(1H, m), 7.95(1H, s), 8.28-8.35(1H, m), 9.15(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3396, 3340, 1718, 1670, 1589, 1533, 1490, 1452, 1315, 1270, 1234, 1145.

mp: 167-169

MS m/z: 521(M<sup>+</sup>).

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55.27; H, 4.25; F, 10.93; N, 8.06; S, 6.15.

Found: C, 55.23; H, 4.21; F, 11.13; N, 7.96; S, 6.20.

## 【0421】

実施例85: 5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

## 【0422】

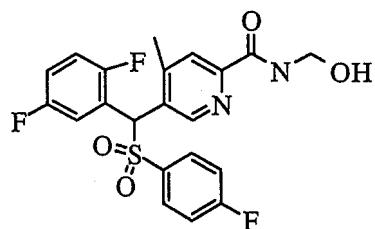
20

30

30

40

## 【化109】



10

## 【0423】

実施例15で得られた5 - [(2,5 - デフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド(744mg, 1.84mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液(8ml)に、0℃にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.4ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(1.6ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム(80mg)を加え、室温にて10分間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(524mg, 1.16mmol, 63%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.22(3H, s), 3.06(1H, br), 5.01(2H, t, J = 6.8Hz), 5.96(1H, s), 6.92-6.98(1H, m), 7.01-7.08(1H, m), 7.14(2H, t, J = 8.8Hz), 7.67-7.73(2H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.96(1H, s), 8.78-8.85(1H, br), 9.17(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3405, 1683, 1589, 1511, 1492, 1236, 1147, 1035, 723, 593, 555, 522.

Mp: 164-166.

MS m/z: 451(M<sup>++</sup>H).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56.00; H, 3.80; F, 12.65; N, 6.22; S, 7.12.

Found: C, 55.97; H, 3.80; F, 12.83; N, 6.12; S, 7.18.

30

標記化合物をテトラヒドロフランに溶解して、CHIRALPAK IA(ヘキサン:テトラヒドロフラン=70:30の混合溶媒)を用いて、高速液体クロマトグラフィーで分割した。

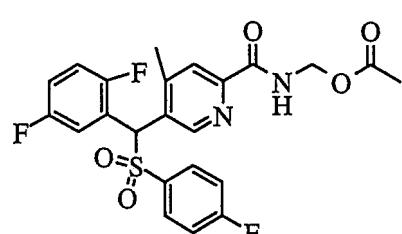
[ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> - 20.4(c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)  
[ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> + 21.0(c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

40

実施例86: 酢酸 [[[(2,5 - デフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル]カルボニル]アミノ]メチル

## 【0425】

## 【化110】



50

## 【0426】

実施例85で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (1-ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (200mg, 0.44mmol) のピリジン (2ml) 溶液に無水酢酸 (2ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (86mg, 0.17mmol, 39%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 (3H, s), 2.23 (3H, s), 5.47 (2H, d, J = 7.3Hz), 5.96 (1H, s), 6.91 - 6.97 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.70 (2H, dd, J = 8.8, 5.1Hz), 7.74 - 7.80 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.96 (1H, t, J = 7.3Hz), 9.17 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3280, 1735, 1677, 1519, 1492, 1234, 1147, 1018, 715, 568, 530.

Mp 111 - 113.

MS m/z: 493 (M<sup>++</sup>H).

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 56.09; H, 3.89; F, 11.57; N, 5.69; S, 6.51.

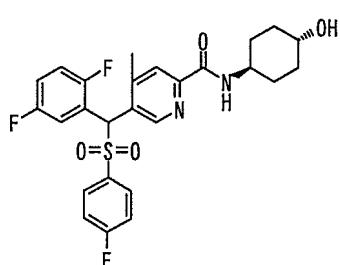
Found: C, 55.91; H, 3.77; F, 11.68; N, 5.66; S, 6.67.

## 【0427】

実施例87: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0428】

## 【化111】



## 【0429】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (114mg, 0.271mmol) の塩化メチレン (3ml) 溶液にtrans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (49mg, 0.325mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (37mg, 0.271mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (62mg, 0.325mmol) ならびに4-メチルモルホリン (71μl, 0.650mmol) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン (= 1 : 40) の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (129mg, 0.249mmol, 92%) をアモ

10

20

30

40

50

ルファス状物質として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.32 - 1.60 (4H, m), 1.8 - 2.18 (4H, m), 2.20 (3H, s), 3.64 - 3.75 (1H, m), 3.89 - 4.00 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.11 - 7.19 (2H, m), 7.68 - 7.74 (2H, m), 7.75 - 7.82 (1H, m), 7.88 (1H, br d, J = 8.8 Hz), 7.96 (1H, s), 9.13 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3380, 2933, 1664, 1589, 1521, 1492, 1326, 1292, 1236, 1145, 1081.

MS m/z: 518 (M<sup>+</sup>).

Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 60.22; H, 4.86; F, 10.99; N, 5.40; S, 6.18.

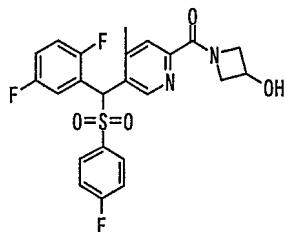
Found: C, 60.15; H, 4.86; F, 10.82; N, 5.41; S, 6.21.

#### 【0430】

実施例 88: 1 - [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アゼチジン - 3 - オール

#### 【0431】

#### 【化112】



#### 【0432】

1 - (ジフェニルメチル)アゼチジン - 3 - オール (230 mg, 0.961 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液にパラジウム炭素 (50 mg) を加え、水素雰囲気下 1.5 時間攪拌した。反応懸濁液をろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、実施例 12 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (113 mg, 0.268 mmol) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg, 0.268 mmol) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 (62 mg, 0.322 mmol) ならびに 4 - メチルモルホリン (35 μl, 0.322 mmol) を加え、室温にて 4 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール : 塩化メチレン (= 1 : 40) の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (72 mg, 0.151 mmol, 56%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 - 2.14 (1H, m), 2.17 (1.5H, s), 2.19 (1.5H, s), 4.02 - 4.12 (1H, m), 4.42 - 4.62 (2H, m), 4.70 - 4.80 (1H, m), 4.95 - 5.07 (1H, m), 5.94 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.11 - 7.19 (2H, m), 7.65 - 7.72 (2H, m), 7.75 - 7.82 (1H, m), 7.89 (0.5H, s), 7.91 (0.5H, s), 9.17 (1H, s).

10

20

30

40

50

I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 3 4 0 9 , 1 6 1 2 , 1 5 8 7 , 1 5 4 6 , 1 4 9 4 , 1 4 6 1  
, 1 4 1 9 , 1 3 5 9 , 1 3 2 4 , 1 2 9 4 , 1 2 3 4 , 1 2 1 6 , 1 1 4 3 .  
m p : 2 1 9 - 2 2 1

M S     m/z : 477 (M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>) .

Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.98; H, 4.02; F, 11.96; N, 5.88; S, 6.73.

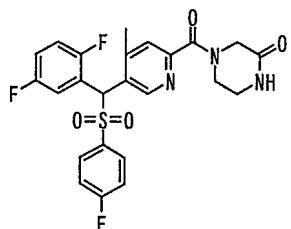
Found : C , 57.70 ; H , 4.04 ; F , 12.21 ; N , 5.90 ; S , 6.79 .

〔 0 4 3 3 〕

実施例 8 9 : 4 - [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] ピペラジン - 2 - オン

[ 0 4 3 4 ]

【化 1 1 3】



【 0 4 3 5 】

実施例12で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(114mg, 0.271mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液にピペラジン-2-オン(33mg, 0.325mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(37mg, 0.271mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(62mg, 0.325mmol)ならびに4-メチルモルホリン(35μl, 0.325mmol)を加えた。反応液を室温にて4日間攪拌し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:30)の溶出部より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物(116mg, 0.230mmol, 85%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 2 2 ( 1 . 5 H , s ) , 2 . 2 7 ( 1 . 5 H , s ) , 3 . 4 9 - 3 . 6 5 ( 2 H , m ) , 3 . 9 2 - 4 . 1 5 ( 2 H , m ) , 4 . 4 0 - 4 . 5 3 ( 2 H , m ) 5 . 9 6 ( 1 H , s ) , 5 . 9 9 - 6 . 1 0 ( 1 H , m ) , 6 . 8 9 - 7 . 1 0 ( 2 H , m ) , 7 . 1 1 - 7 . 2 0 ( 2 H , m ) , 7 . 5 8 ( 0 . 5 H , s ) , 7 . 6 5 ( 0 . 5 H , s ) , 7 . 7 0 - 7 . 8 3 ( 3 H , m ) , 9 . 1 6 ( 0 . 5 H , s ) , 9 . 1 8 ( 0 . 5 H , s ) .

I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 1 6 8 1 , 1 6 6 0 , 1 6 1 9 , 1 5 8 9 , 1 4 9 2 , 1 4 7 1  
, 1 4 1 3 , 1 3 2 2 , 1 2 9 7 , 1 2 3 6 , 1 2 1 8 .

M S      m / z : 5 0 4 ( M<sup>+</sup> + H ) .

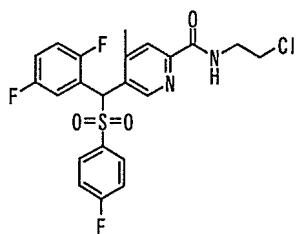
F A B - M S : 5 0 4 . 1 1 8 9 ( C a l c d f o r C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>F<sub>3</sub>S : 5 0 4 . 1 2 0 5 ) .

【 0 4 3 6 】

実施例 90 : N - ( 2 - クロロエチル ) - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

〔 0 4 3 7 〕

## 【化114】



## 【0438】

10

実施例17で得られた5-[2,5-ジフルオロフェニル][4-(フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(120mg, 0.258mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に塩化チオニル(100μl)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に塩化チオニル(100μl)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、35%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(102mg, 0.211mmol, 82%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22(3H, s), 3.69-3.90(4H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.09(2H, m), 7.11-7.20(2H, m), 7.67-7.74(2H, m), 7.77-7.83(1H, m), 7.96(1H, s), 8.37-8.45(1H, m), 9.17(1H, s)

20

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3369, 1685, 1590, 1525, 1488, 1438, 1328, 1295, 1232, 1147, 1078.

MS m/z: 483(M<sup>++</sup>H).

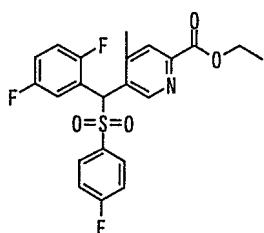
## 【0439】

30

実施例91: 5-[2,5-ジフルオロフェニル][4-(フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸=エチル

## 【0440】

## 【化115】



40

## 【0441】

実施例12で得られた5-[2,5-ジフルオロフェニル][4-(フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(104mg, 0.247mmol)および濃塩酸(50μl)のエタノール溶液を21時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、30%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(90mg, 0.200mmol, 81%)を白色粉末として得た。

50

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.23 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.97 (1H, s), 6.90 - 7.09 (2H, m), 7.10 - 7.18 (2H, m), 7.69 - 7.80 (3H, m), 7.90 (1H, s), 9.36 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1739, 1589, 1556, 1332, 1317, 1278, 1232, 1216, 1145, 1101, 1081.

mp: 151 - 153

MS m/z: 450 (M<sup>+</sup> + H).

FAB-MS: 450.1008 (Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>NF<sub>3</sub>S: 450.0987).

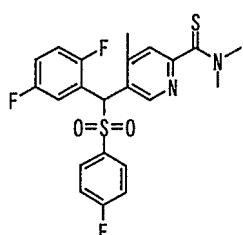
10

#### 【0442】

実施例92: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] -N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボチオアミド

#### 【0443】

#### 【化116】



20

#### 【0444】

実施例14で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] -N,N,4-トリメチルピリジン-2-カルボキサミド(168 mg, 0.375 mmol)およびローソン試薬(167 mg, 0.413 mmol)のトルエン(10 ml)溶液を3時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、40%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(119 mg, 0.256 mmol, 68%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.60 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.88 - 7.08 (2H, m), 7.10 - 7.19 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.70 - 7.80 (3H, m), 9.09 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1585, 1527, 1492, 1407, 1315, 1292, 1230, 1139, 1081.

mp: 161 - 164

MS m/z: 465 (M<sup>+</sup> + H).

30

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: C, 56.88; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 13.81.

Found: C, 56.60; H, 4.10; F, 12.27; N, 6.06; S, 13.64.

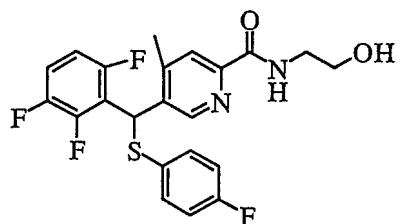
#### 【0445】

実施例93: 5-[ [(4-フルオロフェニル)チオ] (2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル] -N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

#### 【0446】

40

## 【化117】



## 【0447】

10

実施例34で得られた5-[[(4-フルオロフェニル)チオ]-4-メチルピリジン-2-カルボン酸(163mg, 0.40mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、室温にて2-アミノエタノール(0.027ml, 0.44mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg, 0.44mmol)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(84mg, 0.44mmol)を加えた。室温にて3時間攪拌した後、反応混合物を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(175mg, 0.39mmol, 97%)を無色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25(3H, s), 2.68-2.75(1H, m), 3.62-3.68(2H, m), 3.82-3.89(2H, m), 5.78(1H, s), 6.75-6.84(1H, m), 6.92-7.00(2H, m), 7.02-7.12(1H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.94(1H, s), 8.37-8.45(1H, m), 9.07(1H, s).  
MS m/z: 451(M<sup>++</sup> H).

## 【0448】

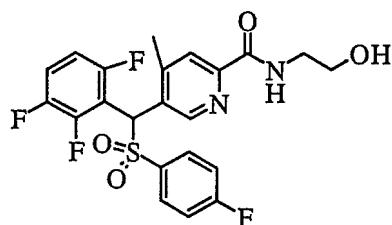
20

実施例94：5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル] - N - (2-ヒドロキシエチル) - 4-メチルピリジン - 2-カルボキサミド

30

## 【0449】

## 【化118】



40

## 【0450】

5-[[(4-フルオロフェニル)チオ]-4-メチル] - N - (2-ヒドロキシエチル) - 4-メチルピリジン - 2-カルボキサミド(173mg, 0.38mmol)の塩化メチレン(5ml)溶液に、室温にて3-クロロ過安息香酸(204mg, 0.77mmol)を加えた。室温にて3時間攪拌した後、更に3-クロロ過安息香酸(102mg, 0.38mmol)を加え、同温にて1時間攪拌した。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：2溶出部より得た分画を減圧濃縮した。

50

得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取りし、標記化合物（126mg, 0.26mmol, 68%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.14 (3H, s), 2.60 (1H, t, J = 5.4Hz), 3.63 - 3.69 (2H, m), 3.83 - 3.89 (2H, m), 5.89 (1H, s), 6.82 - 6.90 (1H, m), 7.14 - 7.25 (3H, m), 7.73 - 7.79 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.41 - 8.48 (1H, m), 9.42 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3379, 1662, 1533, 1493, 1329, 1230, 1146, 1082, 820.

mp: 164 - 165 .

10

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 54.77; H, 3.76; F, 15.75; N, 5.81; S, 6.65. Found: C, 54.76; H, 3.69; F, 15.76; N, 5.84; S, 6.75.

MS m/z: 483 (M<sup>++</sup>H).

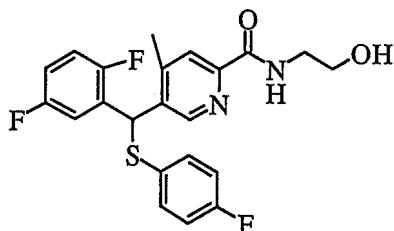
#### 【0451】

実施例95: 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)チオ]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0452】

#### 【化119】

20



#### 【0453】

実施例20で得られた5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)チオ]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (483mg, 1.24mmol) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、室温にて2 - アミノエタノール (0.083ml, 1.36mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (184mg, 1.36mmol)、4 - メチルモルホリン (0.150ml, 1.36mmol) 及び1 - エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (262mg, 1.36mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (481mg, 1.11mmol, 90%) を無色泡状物質として得た。

30

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.37 (3H, s), 2.57 - 2.65 (1H, m), 3.61 - 3.66 (2H, m), 3.80 - 3.87 (2H, m), 5.82 (1H, s), 6.91 - 7.00 (4H, m), 7.28 - 7.38 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.31 - 8.37 (1H, m), 8.61 (1H, s)

40

L C - MS m/z: 433 (M<sup>++</sup>H).

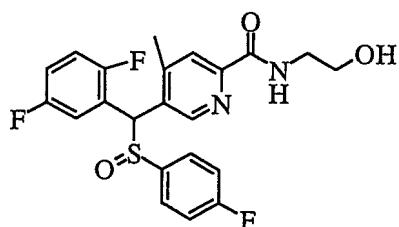
#### 【0454】

実施例96: 5 - [(2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルフィニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0455】

50

## 【化120】



## 【0456】

10

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 478 mg , 1 . 11 mmol ) の塩化メチレン ( 15 ml ) 溶液に、 0 °C にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 293 mg , 1 . 11 mmol ) を加えた。同温にて 3 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、残渣を減圧乾燥し、標記化合物 ( 238 mg , 0 . 53 mmol , 48 % ) を無色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1 . 94 ( 1 . 5 H , s ) , 2 . 13 ( 1 . 5 H , s ) , 2 . 51 - 2 . 65 ( 1 H , m ) , 3 . 63 - 3 . 70 ( 2 H , m ) , 3 . 83 - 3 . 90 ( 2 H , m ) , 5 . 33 ( 0 . 5 H , s ) , 5 . 35 ( 0 . 5 H , s ) , 6 . 87 - 7 . 14 ( 4 H , m ) , 7 . 28 - 7 . 37 ( 2 . 5 H , m ) , 7 . 48 - 7 . 54 ( 0 . 5 H , m ) , 7 . 92 ( 0 . 5 H , s ) , 7 . 97 ( 0 . 5 H , s ) , 8 . 36 - 8 . 46 ( 1 H , m ) , 8 . 85 ( 0 . 5 H , s ) , 9 . 03 ( 0 . 5 H , s )

20

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3383 , 1660 , 1589 , 1527 , 1489 , 1225 , 1082 , 1049 .

Anal . Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S : C , 58 . 92 ; H , 4 . 27 ; F , 12 . 71 ; N , 6 . 25 ; S , 7 . 15 . Found : C , 58 . 53 ; H , 4 . 30 ; F , 12 . 91 ; N , 6 . 16 ; S , 7 . 08 .

30

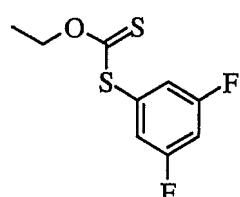
MS m/z : 449 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0457】

参考例 10 : ジチオ炭酸 O - エチル S - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル )

## 【0458】

## 【化121】



40

## 【0459】

3 , 5 - ジフルオロアニリン ( 7 . 11 g , 54 . 0 mmol ) をメタノール ( 30 ml ) に溶解し、 - 10 °C にて 1 規定塩酸 ( 150 ml ) を加えた。次いで、同温にて亜硝酸ナトリウム ( 4 . 54 g , 64 . 8 mmol ) の水 ( 30 ml ) 溶液を滴下した後、同温にて 30 分間攪拌した。得られた反応液をジチオ炭酸 O - エチルカリウム ( 市販 ) ( 13 . 0 g , 81 . 0 mmol ) の水 ( 150 ml ) 溶液に 65 °C にて滴下した。反応混合物を 100 °C まで昇温、 30 分間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルにて抽出した

50

。有機層を飽和重曹水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（1.86 g, 7.94 mmol, 15%）を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.63 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.87 - 6.94 (1H, m), 7.03 - 7.10 (2H, m).

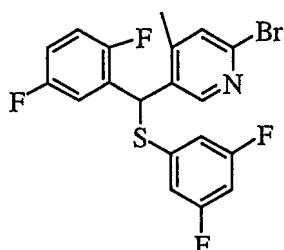
【0460】

実施例97：2-ブロモ-5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（3,5-ジフルオロフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン

10

【0461】

【化122】



20

【0462】

ジチオ炭酸O-エチルS-（3,5-ジフルオロフェニル）（1.86 g, 7.94 mmol）のエタノール（20 ml）溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、65℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、塩化メチレンにて洗浄した後、水層を1規定塩酸にて酸性とし、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣と参考例2で得られた2-ブロモ-5-[クロロ(2,5-ジフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン（2.64 g, 7.94 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）溶液に窒素雰囲気下、0℃にて炭酸カリウム（1.21 g, 8.73 mmol）を加え、室温にて2時間攪拌した。0℃にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=30:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（2.35 g, 5.31 mmol, 67%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.37 (3H, s), 5.86 (1H, s), 6.62 - 6.69 (1H, m), 6.71 - 6.78 (2H, m), 6.96 - 7.07 (2H, m), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.32 (1H, m).

30

MS m/z : 442, 444 (M<sup>++</sup>H).

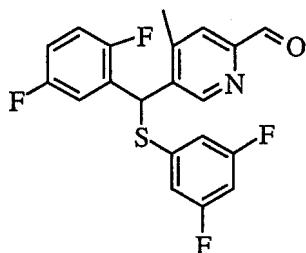
40

【0463】

実施例98：5-[（2,5-ジフルオロフェニル）[（3,5-ジフルオロフェニル）チオ]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルバルデヒド

【0464】

## 【化123】



10

## 【0465】

2 - ブロモ - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 2 . 35 g , 5 . 31 mmol ) のトルエン ( 60 ml ) 溶液にアルゴン雰囲気下、 - 78 にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 ( 1 . 54 M , 4 . 14 ml , 6 . 38 mmol ) を加えた。反応混合物を - 40 にて 30 分間攪拌した後、再び - 78 まで冷却し、 N , N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 49 4 ml , 6 . 38 mmol ) を加えた。滴下終了後、反応混合物を 0 まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 1 . 36 g , 3 . 47 mmol , 65 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 49 ( 3 H , s ) , 5 . 97 ( 1 H , s ) , 6 . 63 - 6 . 70 ( 1 H , m ) , 6 . 73 - 6 . 80 ( 2 H , m ) , 6 . 98 - 7 . 09 ( 2 H , m ) , 7 . 33 - 7 . 39 ( 1 H , m ) , 7 . 79 ( 1 H , s ) , 8 . 74 ( 1 H , m ) , 10 . 03 ( 1 H , s ) .

MS m / z : 392 ( M<sup>++</sup> H ) .

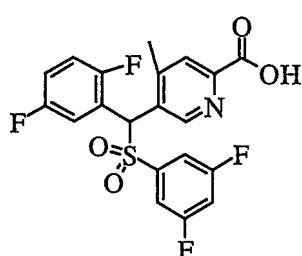
## 【0466】

実施例 99 : 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸

30

## 【0467】

## 【化124】



40

## 【0468】

5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) チオ ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 1 . 36 g , 3 . 47 mmol ) のギ酸 ( 40 ml ) 溶液に 31 % 過酸化水素水 ( 4 ml ) を加え、 0 にて 2 時間攪拌した。更に室温にて 2 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し 0 . 1 規定塩酸にて洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 1 . 39 g , 3 . 16 mmol , 91 % ) を白色固体として得た。

50

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.38 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.95 - 7.02 (1H, m), 7.06 - 7.15 (2H, m), 7.23 - 7.30 (2H, m), 7.64 - 7.70 (1H, m), 8.07 (1H, s), 9.24 (1H, s).

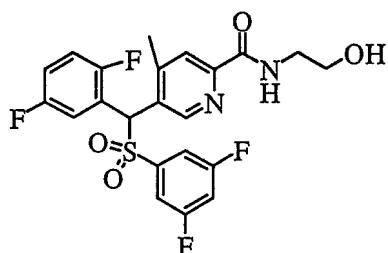
MS m/z : 440 (M<sup>++</sup> H).

【0469】

実施例100 : 5 - [ (2,5 -ジフルオロフェニル) [ (3,5 -ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【0470】

【化125】



10

20

30

40

【0471】

5 - [ (2,5 -ジフルオロフェニル) [ (3,5 -ジフルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (105 mg, 0.24 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、室温にて2 - アミノエタノール (0.016 ml, 0.26 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg, 0.26 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.029 ml, 0.26 mmol)、及び1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (51 mg, 0.26 mmol) を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を1規定塩酸にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (36 mg, 0.07 mmol, 31%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.30 (3H, s), 2.47 - 2.53 (1H, m), 3.63 - 3.69 (2H, m), 3.82 - 3.89 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.93 - 7.13 (3H, m), 7.22 - 7.30 (2H, m), 7.65 - 7.72 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.36 - 8.44 (1H, m), 9.17 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3388, 1660, 1604, 1529, 1493, 1444, 1333, 1298, 1146, 1078, 989.

mp : 82 - 84.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : C, 54.77; H, 3.76; F, 15.75; N, 5.81; S, 6.65. Found : C, 54.89; H, 3.95; F, 15.46; N, 5.76; S, 6.78.

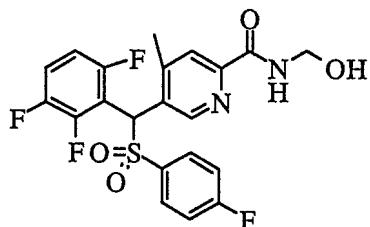
MS m/z : 483 (M<sup>++</sup> H).

【0472】

実施例101 : 5 - [ [(4 - フルオロフェニル)スルホニル] (2,3,6 - トリフルオロフェニル)メチル] - N - (1 - ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【0473】

## 【化126】



## 【0474】

10

実施例39で得られた5-[[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.34mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液(3ml)に、0にてホルムアルデヒド水溶液(37%, 0.1ml)、5%水酸化ナトリウム水溶液(0.4ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム(20mg)を加え、室温にて20分間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取り、標記化合物(93mg, 0.20mmol, 58%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.15(3H, s), 3.04-3.09(1H, m), 5.01(2H, t, J=7.2Hz), 5.89(1H, s), 6.85-6.88(1H, m), 7.15-7.23(3H, m), 7.74-7.78(2H, m), 7.97(1H, s), 8.84-8.88(1H, br), 9.43(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3332, 1650, 1592, 1521, 1496, 1145, 1054, 817, 582.

MS m/z: 469(M<sup>++</sup>H).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S 0.5H<sub>2</sub>O: C, 52.83; H, 3.59; F, 15.92; N, 5.87; S, 6.72. Found: C, 52.65; H, 3.56; F, 15.87; N, 5.81; S, 6.65.

30

## 【0475】

実施例102: 2-ブロモ-4-メチル-5-[(フェニルチオ)メチル]ピリジン

## 【0476】

## 【化127】



40

## 【0477】

参考例4で得られた2-ブロモ-5-[(クロロ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル)-4-メチルピリジン(1.80g, 5.13mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25ml)溶液に窒素雰囲気下、0にて炭酸カリウム(1.21g, 8.73mmol)、ベンゼンチオール(0.58ml, 5.65mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。0にて反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過

50

後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（2.05g, 4.83mmol, 94%）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.17 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.76 - 6.82 (1H, m), 7.02 - 7.10 (1H, m), 7.24 - 7.36 (6H, m), 8.90 (1H, s).

MS m/z : 424 (M<sup>++</sup> H).

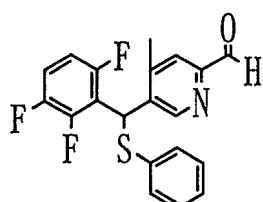
【0478】

実施例103：4-メチル-5-[（フェニルチオ）(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルバルデヒド

10

【0479】

【化128】



【0480】

2-ブロモ-4-メチル-5-[（フェニルチオ）(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン（2.00g, 4.40mmol）のトルエン（40ml）溶液にアルゴン雰囲気下、-75℃にてn-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.58M, 3.3ml, 5.28mmol）を加えた。反応混合物を-40℃にて1時間攪拌した後、再び-75℃まで冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド（0.68ml, 8.80mmol）を加えた。滴下終了後、反応混合物を0℃まで昇温し、同温にて水を加えた。反応混合物に酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物（1.03g, 2.76mmol, 63%）を淡黄色油状物として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.28 (3H, s), 5.88 (1H, s), 6.78 - 6.84 (1H, m), 7.04 - 7.12 (1H, m), 7.24 - 7.38 (5H, m), 7.70 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.06 (1H, s).

MS m/z : 374 (M<sup>++</sup> H).

【0481】

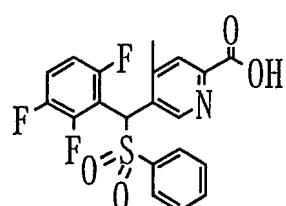
実施例104：4-メチル-5-[（フェニルスルホニル）(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸

30

【0482】

40

【化129】



【0483】

4-メチル-5-[（フェニルチオ）(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]

50

ピリジン - 2 - カルバルデヒド ( 1 . 0 0 g , 2 . 6 8 m m o l ) のギ酸 ( 1 0 m l ) 溶液に 3 1 % 過酸化水素水 ( 3 m l ) を加え、 0 °C にて 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、水にて洗浄した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 0 . 9 9 g , 2 . 3 6 m m o l , 8 8 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 1 6 ( 3 H , s ) , 5 . 9 1 ( 1 H , s ) , 6 . 8 2 - 6 . 8 8 ( 1 H , m ) , 7 . 1 7 - 7 . 2 5 ( 1 H , m ) , 7 . 5 0 - 7 . 5 4 ( 2 H , m ) , 7 . 6 8 ( 1 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 7 2 ( 2 H , d , J = 7 . 3 H z ) , 7 . 9 9 ( 1 H , s ) , 9 . 5 3 ( 1 H , s ) .  
M S m / z : 4 2 2 ( M <sup>+</sup> + H ) .

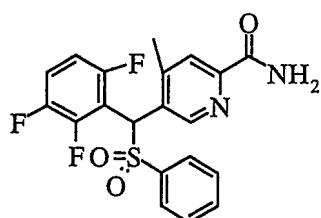
10

## 【 0 4 8 4 】

実施例 1 0 5 : 4 - メチル - 5 - [ ( フェニルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 4 8 5 】

## 【 化 1 3 0 】



20

## 【 0 4 8 6 】

4 - メチル - 5 - [ ( フェニルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 3 0 0 m g , 0 . 7 1 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m l ) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸 ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリピロリジノホスホニウム ( 5 5 6 m g , 1 . 0 7 m m o l ) 、ベンゾトリアゾール - 1 - オール ( 1 4 4 m g , 1 . 0 7 m m o l ) 、塩化アンモニウム ( 7 6 m g , 1 . 4 2 m m o l ) 、及び N - エチルジイソプロピルアミン ( 0 . 5 m l , 2 . 8 5 m m o l ) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 2 2 7 m g , 0 . 5 4 m m o l , 7 6 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 0 9 ( 3 H , s ) , 5 . 6 7 ( 1 H , b r s ) , 5 . 9 2 ( 1 H , s ) , 6 . 8 2 - 6 . 8 8 ( 1 H , m ) , 7 . 1 4 - 7 . 2 4 ( 1 H , m ) , 7 . 5 0 ( 2 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 6 7 ( 1 H , t , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 7 4 ( 2 H , d , J = 7 . 5 H z ) , 7 . 8 8 ( 1 H , b s ) , 7 . 9 6 ( 1 H , s ) , 9 . 4 5 ( 1 H , s ) .  
M S m / z : 4 2 1 ( M <sup>+</sup> + H ) .

30

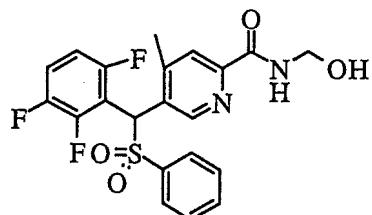
## 【 0 4 8 7 】

実施例 1 0 6 : N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ ( フェニルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【 0 4 8 8 】

40

## 【化131】



## 【0489】

4 - メチル - 5 - [ ( フェニルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 215 mg , 0 . 51 mmol ) のエチレングリコールジメチルエーテル溶液 ( 6 ml ) に、 0 °C にてホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 0 . 2 ml ) 、 5 % 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 8 ml ) を加え、 室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に炭酸ナトリウム ( 40 mg ) を加え、 室温にて 20 分間攪拌した。減圧濃縮後、 残渣をクロロホルムに溶解し、 硫酸マグネシウムにて乾燥、 ろ過後、 ろ液を減圧濃縮し、 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、 得られた残渣をジエチルエーテルにて洗浄後、 ろ取し、 標記化合物 ( 90 mg , 0 . 20 mmol , 39 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 11 ( 3 H , s ) , 3 . 14 - 3 . 18 ( 1 H , m ) , 5 . 01 ( 2 H , t , J = 7 . 1 Hz ) , 5 . 91 ( 1 H , s ) , 6 . 80 - 6 . 90 ( 1 H , m ) , 7 . 12 - 7 . 24 ( 1 H , m ) , 7 . 45 - 7 . 53 ( 2 H , m ) , 7 . 61 - 7 . 78 ( 3 H , m ) , 7 . 94 ( 1 H , s ) , 8 . 88 ( 1 H , br ) , 9 . 45 ( 1 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3382 , 3334 , 1654 , 1494 , 1149 , 1054 , 987 , 723 , 595 , 555 .

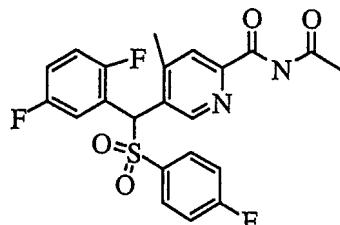
MS m/z : 451 ( M<sup>++</sup> H ) .

## 【0490】

実施例 107 : N - アセチル - 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0491】

## 【化132】



## 【0492】

実施例 15 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 150 mg , 0 . 36 mmol ) の N , N - デミチルホルムアミド ( 7 ml ) 溶液に、 0 °C にて水素化ナトリウム ( 60 % , 34 mg , 0 . 79 mmol ) を加え、 室温にて 1 時間攪拌後、 反応液に 0 °C にて無水酢酸 ( 40 μl ) を加え、 室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、 酢酸エチルにて抽出、 無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、 得られた残渣をジエチルエーテル、 n - ヘキサンにて洗浄後、 ろ取し、 標記化合物 ( 80 mg , 0 . 17 mmol , 48 % ) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 2.60 (2H, s), 5.96 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.92 - 6.98 (1H, m), 7.02 - 7.08 (1H, m), 7.15 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 - 7.79 (1H, m), 8.03 (1H, s), 9.20 (1H, s), 10.38 (1H, bs).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1725, 1706, 1589, 1463, 1259, 1234, 1187, 1143, 1079, 970, 844, 717, 671, 593, 520, 487.

mp: 182 - 183.

MS m/z: 463 (M<sup>++</sup> H).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.14; H, 3.71; F, 12.32; N, 6.06; S, 6.93.

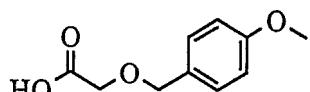
Found: C, 57.33; H, 3.62; F, 12.64; N, 6.09; S, 7.00.

#### 【0493】

参考例11: (4-メトキシベンジルオキシ)酢酸

【0494】

【化133】



#### 【0495】

4-メトキシベンジルアルコール (1.00 g, 7.24 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 0 にて水素化ナトリウム (695 mg, 17.4 mmol)、プロモ酢酸 (1.00 g, 7.24 mmol) を加えて室温にて 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール = 10:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル、n-ヘキサンにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (448 mg, 2.28 mmol, 32%) を白色固体として得た。

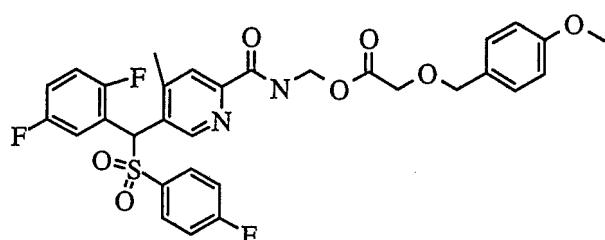
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.82 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.58 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.50 (1H, bs).

【0496】

実施例108: (4-メトキシベンジルオキシ)酢酸 [ [(5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] -4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メチル

【0497】

【化134】



#### 【0498】

10

20

30

40

50

実施例 85 で得られた 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 150 mg , 0 . 33 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 ml ) 溶液に ( 78 mg , 0 . 40 mmol ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド・塩酸塩 ( 96 mg , 0 . 50 mmol ) 、触媒量のジメチルアミノピリジンを加え、室温にて 1 晚攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 205 mg , 0 . 33 mmol , 99 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 23 ( 3H , s ) , 3 . 79 ( 3H , s ) , 4 . 56 ( 2H , s ) , 5 . 56 ( 2H , d , J = 7 . 5 Hz ) , 5 . 96 ( 1H , s ) , 6 . 86 ( 2H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 6 . 91 - 6 . 98 ( 1H , m ) , 7 . 01 - 7 . 07 ( 1H , m ) , 7 . 14 ( 2H , t , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 28 ( 2H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 70 ( 2H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 74 - 7 . 79 ( 1H , m ) , 7 . 98 ( 1H , s ) , 9 . 00 ( 1H , t , J = 7 . 5 Hz ) , 9 . 17 ( 1H , s ) .

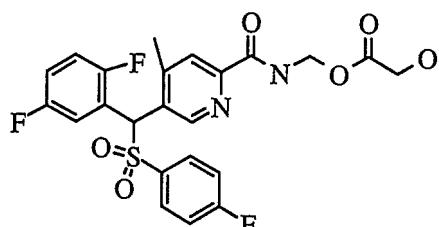
IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3386 , 1751 , 1691 , 1589 , 1511 , 1492 , 1236 , 1145 , 1105 , 1081 , 817 , 723 , 590 , 524 .

#### 【 0499 】

実施例 109 : ヒドロキシ酢酸 [ [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メチル

【 0500 】

【 化 135 】



#### 【 0501 】

( 4 - メトキシベンジルオキシ ) 酢酸 [ [ [ 5 - [ ( 2 , 5 - ジフルオロフェニル ) [ ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ] メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メチル ( 150 mg , 0 . 24 mmol ) のジクロロメタン - 水 ( 1 : 1 , 10 ml ) 混合溶液に 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン ( 65 mg , 0 . 29 mmol ) を加え、室温にて 1 晚攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン : メタノール = 50 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 26 mg , 0 . 05 mmol , 21 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 24 ( 3H , s ) , 4 . 19 ( 2H , s ) , 5 . 60 ( 2H , d , J = 7 . 5 Hz ) , 5 . 96 ( 1H , s ) , 6 . 91 - 6 . 98 ( 1H , m ) , 7 . 01 - 7 . 08 ( 1H , m ) , 7 . 15 ( 2H , t , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 70 ( 2H , d , J = 8 . 8 Hz ) , 7 . 74 - 7 . 78 ( 1H , m ) , 7 . 99 ( 1H , s ) , 9 . 02 ( 1H , t , J = 7 . 5 Hz ) , 9 . 18 ( 1H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3386 , 1747 , 1687 , 1589 , 1515 , 1492 , 1236 , 1145 , 1081 , 590 , 526 .

m p : 84 .

10

20

30

40

50

M S m / z : 509 (M<sup>+</sup> + H) .

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 54.33; H, 3.77

; F, 11.21; N, 5.51; S, 6.31.

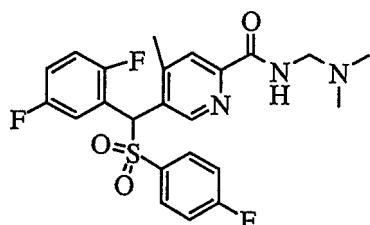
Found: C, 54.61; H, 3.93; F, 11.32; N, 5.59; S, 6.33.

### 【0502】

実施例110: 5 - [ (2, 5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (ジメチルアミノメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【0503】

### 【化136】



### 【0504】

実施例15で得られた5 - [ (2, 5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド(150mg, 0.33mmol)のN, N - ディメチルホルムアミド(3ml)溶液に、0 °Cにてホルムアルデヒド溶液(37%, 54μl)、ジメチルアミン塩酸塩(136mg, 1.67mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=10:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣物をジエチルエーテル、ジクロロメタンにて洗浄、乾燥し、標記化合物(99mg, 0.21mmol, 63%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 2.22 (3H, s), 2.38 (6H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.97 (1H, s), 6.91 - 6.98 (1H, m), 7.01 - 7.08 (1H, m), 7.15 (2H, t, J = 8.8Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.8Hz), 7.75 - 7.81 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.16 (1H, s). IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3340, 1670, 1592, 1521, 1494, 1238, 1145, 1039, 838, 817, 711, 657, 590, 530.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·0.75H<sub>2</sub>O: C, 56.26; H, 4.82; F, 11.61; N, 8.56; S, 6.53.

Found: C, 55.97; H, 4.56; F, 12.44; N, 8.46; S, 6.51.

### 【0505】

実施例111: N - [ [2 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ]メチル] - 5 - [ (2, 5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【0506】

10

20

30

40

## 【化137】



## 【0507】

実施例85で得られた5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (1 - ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (113mg, 0.251mmol)、及び2 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ)エタノール (136mg, 0.453mmol)とp - トルエンスルホン酸・一水和物 (10mg)のベンゼン (5ml) 溶液を60 加熱下に3時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付し、25%酢酸エチル/ヘキサンの溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (93mg, 0.127mmol, 51%)をアモルファス状物質として得た。

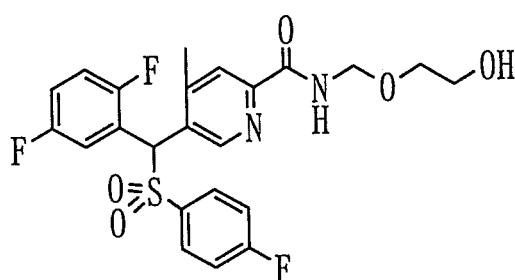
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.04 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.65 - 3.85 (4H, m), 4.95 - 5.05 (2H, m), 5.96 (1H, s), 6.90 - 7.08 (4H, m), 7.30 - 7.43 (6H, m), 7.60 - 7.80 (7H, m), 7.98 (1H, s), 8.65 - 7.02 (1H, m), 9.14 (1H, s).  
MS m/z: 733 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0508】

実施例112: 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0509】

## 【化138】



## 【0510】

N - [(2 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ)エトキシ)メチル] - 5 - [(2,5 - ジフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (56mg, 0.076mmol)、酢酸 (5μl, 0.091mmol)のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (1M テトラヒドロフラン溶液) (91μl, 0.091mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。さらに反応液に酢酸 (5μl, 0.091mmol)、フッ化テトラブチルアンモニウム (1M テトラヒドロフラン溶液) (91μl, 0.091mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。さらに反応液に酢酸 (5μl, 0.091mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。

10

20

30

40

40

50

9.1 mmol)、フッ化テトラブチルアンモニウム(1M テトラヒドロフラン溶液)(9.1 μl, 0.091 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、70%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、固体を析出させた後、エーテルを留去し、標記化合物(35mg, 0.071 mmol, 93%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22(3H, s), 3.68-3.80(4H, m), 4.95-5.05(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.08(2H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.60-7.80(3H, m), 7.99(1H, s), 8.75(1H, br t, J=7.0Hz), 9.18(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3347, 1668, 1589, 1513, 1494, 1309, 1282, 1230, 1147.

mp: 175-177

MS m/z: 495(M<sup>++</sup>H).

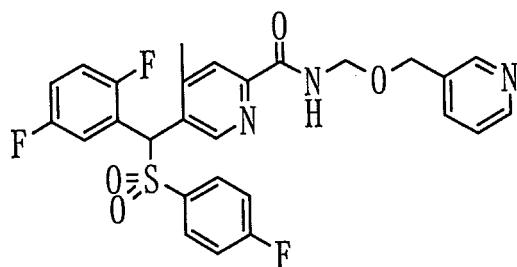
Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 55.87; H, 4.28; F, 11.53; N, 5.67; S, 6.48. Found: C, 55.63; H, 4.27; F, 11.40; N, 5.54; S, 6.43.

### 【0511】

実施例113: 5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4-メチル - N - [(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

### 【0512】

### 【化139】



### 【0513】

実施例85で得られた5-[ (2,5-ジフルオロフェニル) [ (4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (1-ヒドロキシメチル) - 4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(155mg, 0.344 mmol)、3-ピリジンメタノール(40μl, 0.413 mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物(98mg, 0.516 mmol)のベンゼン溶液を水を留去しながら2時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、70%酢酸エチル/ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣にエーテルを加え、析出した固体をろ取し、標記化合物(46mg, 0.085 mmol, 25%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.25(3H, s), 4.66(2H, s), 5.00-5.10(2H, m), 5.97(1H, s), 6.90-7.08(2H, m), 7.10-7.18(2H, m), 7.25-7.33(1H, m), 7.40-7.50(2H, m).

10

20

30

40

50

67 - 7.80 (4H, m), 8.01 (1H, s), 8.50 - 8.55 (1H, m),  
8.60 (1H, br s), 8.74 (1H, br t, J = 7.1 Hz), 9.18 (1H, s).

I R (A T R) c m<sup>-1</sup>: 1675, 1590, 1523, 1492, 1309, 1295,  
1236, 1147.

m p : 121 - 123

M S m / z : 541 (M<sup>+</sup>).

A n a l . c a l c d f o r C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 59.88; H, 4.09;  
F, 10.52; N, 7.79; S, 5.92. F o u n d : C, 59.80; H, 4.07; F, 10.73; N, 7.70; S, 6.13.

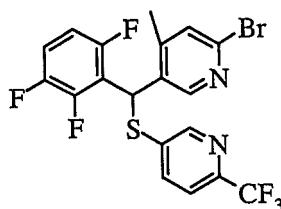
10

【0514】

実施例114: 2 - プロモ - 4 - メチル - 5 - [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] チオ ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン

【0515】

【化140】



20

【0516】

ジチオ炭酸O - エチル S - [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] ( 3 . 09 g , 11 . 6 mm o l ) のエタノール ( 30 m l ) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 30 m l ) を加え、窒素雰囲気下、60 °C にて 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加えジクロロメタンにて洗浄した後、水層を 1 規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣を N , N - ジメチルホルムアミド ( 50 m l ) に溶解し、窒素雰囲気下、0 °C にて参考例4で得られた 2 - プロモ - 5 - [ クロロ ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン ( 3 . 94 g , 11 . 2 mm o l ) 、次いで、炭酸カリウム ( 1 . 71 g , 12 . 4 mm o l ) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物に 0 °C にて酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 4 . 76 g , 9 . 65 mm o l , 86 % ) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 400 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 24 ( 3H , s ) , 5 . 87 ( 1H , s ) , 6 . 81 - 6 . 90 ( 1H , m ) , 7 . 08 - 7 . 18 ( 1H , m ) , 7 . 30 ( 1H , s ) , 7 . 57 ( 1H , d , J = 8 . 3 H z ) , 7 . 76 ( 1H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z ) , 8 . 60 ( 1H , d , J = 2 . 0 H z ) , 8 . 85 ( 1H , s ) .  
M S m / z : 493 , 495 ( M<sup>++</sup> H ) .

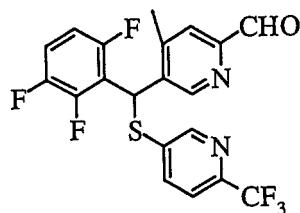
30

【0517】

実施例115: 4 - メチル - 5 - [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] チオ ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルバルデヒド

【0518】

## 【化141】



## 【0519】

10

2 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ヌ - 3 - イ ル ] チ オ ] ( 2 , 3 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) メ チ ル ] ピ リ ジ ヌ ( 4 . 7 6 g , 9 . 6 5 m m o l ) の ト ル エ ネ ( 1 0 0 m l ) 溶 液 に ア ル ゴン 霧 囲 気 下 、 - 7 8 ° C に て n - プ チ ル リ チ ウ ム の ヘ キ サン 溶 液 ( 1 . 5 8 M , 6 . 7 2 m l , 1 0 . 6 m m o l ) を 加 え た 。 反 応 混 合 物 を - 4 0 ° C に て 3 0 分 間 攪 拚 し た 後 、 再び - 7 8 ° C ま で 冷 却 し 、 N , N - メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 0 . 8 9 7 m l , 1 1 . 6 m m o l ) を 加 え た 。 滴 下 終 了 後 、 反 応 混 合 物 を 0 ° C ま で 昇 温 し 、 同 温 に て 飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ュ ム 水 溶 液 を 加 え た 。 反 応 混 合 物 に ジ ク ロ ロ メ タ ナ 及 び 水 を 加 え 、 分 液 操 作 後 、 有 機 層 を 無 水 硫 酸 ナ ロ リ ュ ム に て 乾 燥 、 ろ 過 後 、 ろ 液 を 減 圧 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ シ リ カ ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に 付 し 、 ヘ キ サ ル : 酢 酸 エ チ ル = 5 : 1 溶 出 部 よ り 得 た 分 画 を 減 圧 濃 縮 し 、 標 記 化 合 物 ( 2 . 5 2 g , 5 . 7 0 m m o l , 5 9 % ) を 黄 色 油 状 物 質 と し て 得 た 。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 3 5 ( 3 H , s ) , 5 . 9 9 ( 1 H , s ) , 6 . 8 3 - 6 . 9 1 ( 1 H , m ) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 ( 1 H , m ) , 7 . 5 8 ( 1 H , d , J = 8 . 3 H z ) , 7 . 7 6 ( 1 H , s ) , 7 . 7 9 ( 1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z ) , 8 . 6 0 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 9 . 2 9 ( 1 H , s ) , 1 0 . 0 6 ( 1 H , s ) .

M S m / z : 4 4 3 ( M <sup>++</sup> + H ) .

## 【0520】

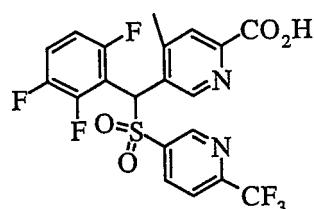
30

実 施 例 1 1 6 : 4 - メ チ ル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ヌ - 3 - イ ル ] ス ル ホ ニ ル ] ( 2 , 3 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) メ チ ル ] ピ リ ジ ヌ - 2 - カ ル ボ ニ 酸

30

## 【0521】

## 【化142】



40

## 【0522】

4 - メ チ ル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ヌ - 3 - イ ル ] チ オ ] ( 2 , 3 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) メ チ ル ] ピ リ ジ ヌ - 2 - カ ル バ ル デ ヒ ド ( 2 . 5 2 g , 5 . 7 0 m m o l ) の ギ 酸 ( 6 0 m l ) 溶 液 に 0 ° C に て 3 1 % 過 酸 化 水 素 水 ( 6 m l ) を 加 え た 。 室 温 に て 5 時 間 攪 拚 し た 後 、 反 応 混 合 物 に 水 、 次 い て ジ ク ロ ロ メ タ ナ を 加 え た 。 分 液 操 作 後 、 有 機 層 を 飽 和 塩 化 ア ン モ ニ ュ ム 水 溶 液 、 次 い て 、 1 0 % チ オ 硫 酸 ナ ロ リ ュ ム 水 溶 液 に て 洗 淨 し 、 有 機 層 を 無 水 硫 酸 ナ ロ リ ュ ム に て 乾 燥 、 ろ 過 後 、 ろ 液 を 減 圧 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 �渣 を エ タ ノ ル に て 洗 淨 後 、 ろ 取 し 、 標 記 化 合 物 ( 2 . 1 9 g , 4 . 4 7 m m o l , 7 8 % ) を 白 色 固 体 と し て 得 た 。

50

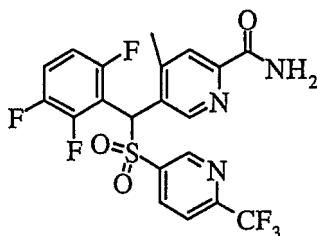
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 5.93 (1H, s), 6.85 - 6.93 (1H, m), 7.23 - 7.33 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.50 (1H, s). MS m/z : 491 (M<sup>++</sup> H).

## 【0523】

実施例117：4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル] (2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

## 【0524】

## 【化143】



## 【0525】

4-メチル-5-[[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル] (2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボン酸 (392 mg, 0.800 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にてヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム (624 mg, 1.20 mmol)、ベンゾトリアゾール-1-オール (162 mg, 1.20 mmol)、塩化アンモニウム (85.6 mg, 1.60 mmol)、及びN-エチルジイソプロピルアミン (0.557 ml, 3.20 mmol) を加えた。同温にて2時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルに溶解し、1規定塩酸、1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶水、次いで、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 1:1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (229 mg, 0.468 mmol, 58%) を白色固体として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をエタノール及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (66 mg, 0.135 mmol, 17%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.21 (3H, s), 5.61 (1H, br s), 5.96 (1H, s), 6.85 - 6.93 (1H, m), 7.21 - 7.31 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, br s), 8.04 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.39 (1H, s). IR (ATR) cm<sup>-1</sup> : 3462, 3159, 1701, 1595, 1495, 1329, 1192, 1163, 1140, 1107, 1078, 1018, 989.

mp : 237 - 238 .

MS m/z : 490 (M<sup>++</sup> H).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : C, 49.08; H, 2.68; F, 23.29; N, 8.59; S, 6.55. Found : C, 48.99; H, 2.70; F, 23.14; N, 8.60; S, 6.70.

## 【0526】

実施例118：N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[(6-(トリフル

10

20

30

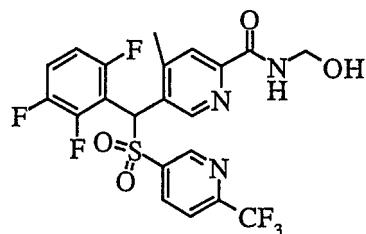
40

50

オロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル] (2,3,6-トリフルオロフェニル)  
メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

【0527】

【化144】



10

【0528】

4-メチル-5-[[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル]  
(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド (14  
7 mg, 0.300 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル (0.8 ml) 溶  
液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 (37%, 0.200 ml)、及び、1規定水酸  
化ナトリウム水溶液 (0.200 ml) を加え 16 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチ  
ルを加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ  
液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ヘ  
キサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチ  
ル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (113 mg, 0.  
218 mmol, 73%) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (3H, s), 3.10 (1H, t, J = 7.8 Hz), 5.02 (2H, dd, J = 7.8, 6.4 Hz), 5.95 (1H, s), 6.84 - 6.93 (1H, m), 7.21 - 7.31 (1H, m), 7.  
84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 8.86 (1H, t, J = 6.4 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.39 (1H, s).

30

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3249, 1655, 1541, 1496, 1333, 1186, 1161, 1105, 1078, 1043.

30

mp: 181 - 182.

MS m/z: 520 (M<sup>++</sup>H).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: C, 48.56; H, 2.91; F, 21.95; N, 8.09; S, 6.17. Found: C, 48.48; H, 2.84; F, 21.67; N, 8.18; S, 6.39.

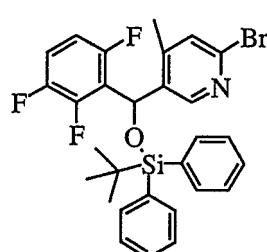
【0529】

参考例 12: 2-ブロモ-5-[[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]  
(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン

【0530】

40

【化145】



【0531】

50

参考例 3 で得られた (6 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) (2 , 3 , 6 - トリアフルオロフェニル) メタノール (51 . 3 g , 154 mmol) 及び *t* *e* *r* *t* - ブチルクロロ (ジフェニル) シラン (43 . 0 ml , 162 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (350 ml) 溶液に、室温にてイミダゾール (22 . 1 g , 324 mmol) を加え室温にて8日間攪拌した。反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナリーカガルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 20 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (75 . 6 g , 133 mmol , 86 %) を無色泡状物質として得た。

10

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) : 1 . 07 (9 H , s) , 1 . 85 (3 H , s) , 6 . 11 (1 H , s) , 6 . 58 - 6 . 65 (1 H , m) , 6 . 91 - 7 . 01 (1 H , m) , 7 . 12 (1 H , s) , 7 . 20 - 7 . 54 (10 H , m) , 9 . 12 (1 H , s) .

MS m/z : 570 , 572 (M<sup>+</sup> + H) .

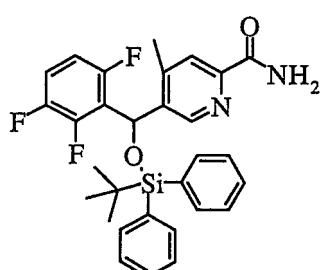
#### 【0532】

参考例 13 : 5 - [ [ [ *t* *e* *r* *t* - ブチル (ジフェニル) シリル ] オキシ ] (2 , 3 , 6 - トリアフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0533】

#### 【化146】

20



#### 【0534】

2 - プロモ - 5 - [ [ [ *t* *e* *r* *t* - ブチル (ジフェニル) シリル ] オキシ ] (2 , 3 , 6 - トリアフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン (75 . 6 g , 133 mmol) のトルエン (1200 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78 °C にて n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1 . 60 M , 99 . 4 ml , 159 mmol) を加えた。反応混合物を -50 °C にて30分間攪拌した後、再び -78 °C まで冷却し、二酸化炭素を吹き込んだ。同温にて30分間攪拌した後、反応混合物を0 °C まで昇温し、水、次いで1規定塩酸を加えて減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

30

得られた残渣をテトラヒドロフラン (1000 ml) に溶解し、-5 °C にてクロロメタノール (25 . 3 ml , 195 mmol) 、次いで、トリエチルアミン (36 . 2 ml , 260 mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、7規定アンモニアメタノール溶液 (100 ml , 700 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液操作後、有機層を1規定塩酸、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナリーカガルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (50 . 0 g , 93 . 5 mmol , 70 %) を淡褐色油状物質として得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz , CDCl<sub>3</sub>) : 1 . 09 (9 H , s) , 1 . 96 (3 H , s) , 5 . 56 (1 H , br s) , 6 . 23 (1 H , s) , 6 . 58 - 6 . 65 (1 H , m) , 6 . 92 - 7 . 01 (1 H , m) , 7 . 20 - 7 . 54 (10 H , m) , 7 . 85 (1 H , s) , 7 . 88 (1 H , br s) , 9 . 33 (1 H , s) .

50

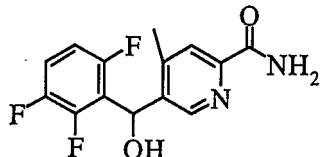
M S m / z : 5 3 5 ( M<sup>+</sup> + H ) .

**【 0 5 3 5 】**

参考例 1 4 : 5 - [ ヒドロキシ ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

**【 0 5 3 6 】**

**【 化 1 4 7 】**



10

**【 0 5 3 7 】**

5 - [ [ [ t e r t - プチル ( ジフェニル ) シリル ] オキシ ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 5 0 . 0 g , 9 3 . 5 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 5 0 0 ml ) 溶液に、 0 °C にて 1 規定フッ化テトラブチルアンモニウムテトラヒドロフラン溶液 ( 1 0 0 ml , 1 0 0 mmol ) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル及び水を加えた。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒、次いでジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下にて乾燥し、標記化合物 ( 2 0 . 8 g , 7 0 . 2 mmol , 7 5 % ) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D<sub>3</sub>OD ) : 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 6 . 3 5 ( 1 H , s ) , 6 . 9 3 - 7 . 0 2 ( 1 H , m ) , 7 . 2 4 - 7 . 3 4 ( 1 H , m ) , 7 . 8 5 ( 1 H , s ) , 8 . 9 9 ( 1 H , s ) .

M S m / z : 2 9 7 ( M<sup>+</sup> + H ) .

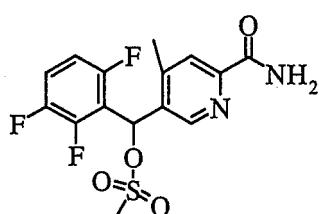
**【 0 5 3 8 】**

参考例 1 5 : メタンスルホン酸 [ 6 - カルバモイル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル

**【 0 5 3 9 】**

**【 化 1 4 8 】**

30



**【 0 5 4 0 】**

5 - [ ヒドロキシ ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 7 . 1 1 g , 2 4 . 0 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 5 0 ml ) 溶液に、窒素雰囲気下、 0 °C にて塩化メタンスルホニル ( 3 . 7 2 ml , 4 8 . 0 mmol ) 、次いでトリエチルアミン ( 1 3 . 4 ml , 9 6 . 0 mmol ) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に 0 °C にて水及び酢酸エチルを加え、分液操作後、有機層を 1 規定塩酸、飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン : メタノール = 4 9 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 4 . 7 1 g , 1 2 . 6 mmol , 5 2 % ) を淡褐色泡状物質として得た。

40

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 3 8 ( 3 H , s ) , 3 . 0 4 ( 3 H , s ) .

50

s) , 5.65 (1H, br s), 6.91 - 6.98 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.21 - 7.30 (1H, m), 7.84 (1H, br s), 8.02 (1H, s), 8.88 (1H, s).  
MS m/z: 375 (M<sup>+</sup> + H).

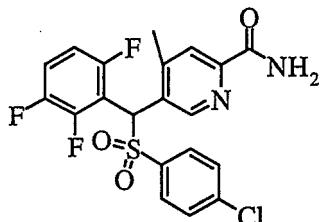
## 【0541】

実施例119: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

## 【0542】

## 【化149】

10



## 【0543】

参考例15で得たメタンスルホン酸[6-カルバモイル-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(187mg, 0.500mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に窒素雰囲気下、0にて4-クロロベンゼンチオール(72.2mg, 0.500mmol)、次いで炭酸カリウム(82.9mg, 0.600mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン(5ml)に溶解し、0にて3-クロロ過安息香酸(318mg, 1.20mmol)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナリーカガルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン:メタノール=99:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(190mg, 0.418mmol, 84%)を白色固体として得た。

20

30

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.15(3H, s), 5.62(1H, br s), 5.90(1H, s), 6.83 - 6.91(1H, m), 7.16 - 7.26(1H, m), 7.45 - 7.50(2H, m), 7.65 - 7.70(2H, m), 7.87(1H, br s), 7.99(1H, s), 9.42(1H, s).  
IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 3396, 3168, 1687, 1496, 1419, 1311, 1238, 1146, 1082.  
MS m/z: 455 (M<sup>+</sup> + H).

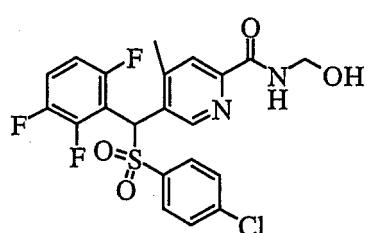
## 【0544】

実施例120: 5-[[(4-クロロフェニル)スルホニル]-(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

40

## 【0545】

## 【化150】



50

## 【0546】

5 - [ [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 190 mg , 0 . 418 mmol ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 4 ml ) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 94 . 2  $\mu$ l ) 、及び、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 21 . 0  $\mu$ l ) を加え 17 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に 1 規定塩酸を加え 1 時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取り、標記化合物 ( 113 mg , 0 . 233 mmol , 56 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 16 ( 3H , s ) , 3 . 06 ( 1H , t , J = 7 . 8 Hz ) , 5 . 01 ( 2H , dd , J = 7 . 8 , 6 . 6 Hz ) , 5 . 90 ( 1H , s ) , 6 . 83 - 6 . 91 ( 1H , m ) , 7 . 16 - 7 . 26 ( 1H , m ) , 7 . 45 - 7 . 50 ( 2H , m ) , 7 . 65 - 7 . 70 ( 2H , m ) , 7 . 97 ( 1H , s ) , 8 . 88 ( 1H , t , J = 6 . 6 Hz ) , 9 . 42 ( 1H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3251 , 1657 , 1537 , 1493 , 1335 , 1232 , 1149 , 1088 , 1047 .

m.p : 177 - 178 .

MS m/z : 485 ( M<sup>++</sup> H ) .

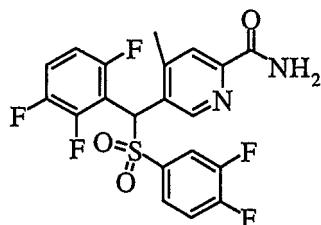
Anal . Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : C , 52 . 02 ; H , 3 . 33 ; C<sub>1</sub> , 7 . 31 ; F , 11 . 75 ; N , 5 . 78 ; S , 6 . 61 . Found : C , 52 . 06 ; H , 3 . 31 ; C<sub>1</sub> , 7 . 23 ; F , 11 . 46 ; N , 5 . 78 ; S , 6 . 69 .

## 【0547】

実施例 121 : 5 - [ [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0548】

## 【化151】



## 【0549】

参考例 15 で得たメタンスルホン酸 [ 6 - カルバモイル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ( 262 mg , 0 . 700 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 ml ) 溶液に窒素雰囲気下、 0 °C にて 3 , 4 - ジフルオロベンゼンチオール ( 80 . 6  $\mu$ l , 0 . 700 mmol ) 、次いで炭酸カリウム ( 116 mg , 0 . 840 mmol ) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン ( 7 ml ) に溶解し、 0 °C にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 446 mg , 1 . 68 mmol ) を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン : メタノール = 99 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた

残渣を 2 - プロパノールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 2 1 3 m g , 0 . 4 6 7 m m o l , 6 7 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 1 8 ( 3 H , s ) , 5 . 5 9 ( 1 H , b r s ) , 5 . 9 0 ( 1 H , s ) , 6 . 8 4 - 6 . 9 2 ( 1 H , m ) , 7 . 1 8 - 7 . 3 5 ( 2 H , m ) , 7 . 4 9 - 7 . 5 6 ( 1 H , m ) , 7 . 5 8 - 7 . 6 5 ( 1 H , m ) , 7 . 8 7 ( 1 H , b r s ) , 8 . 0 1 ( 1 H , s ) , 9 . 4 2 ( 1 H , s ) .  
I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 3 9 6 , 3 1 6 5 , 1 6 9 1 , 1 5 9 7 , 1 4 9 8 , 1 4 1 7 , 1 3 3 3 , 1 2 7 9 , 1 2 3 8 , 1 1 4 2 .  
m p : 2 0 0 - 2 0 1 .

M S m / z : 4 5 7 ( M <sup>++</sup> H ) .

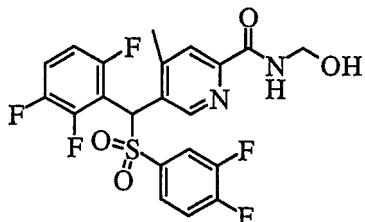
A n a l . C a l c d f o r C <sub>20</sub>H <sub>13</sub>F <sub>5</sub>N <sub>2</sub>O <sub>3</sub>S : C , 5 2 . 6 3 ; H , 2 . 8 7 ; F , 2 0 . 8 1 ; N , 6 . 1 4 ; S , 7 . 0 3 . F o u n d : C , 5 2 . 5 8 ; H , 2 . 7 7 ; F , 2 0 . 9 4 ; N , 6 . 1 8 ; S , 7 . 1 4 .

### 【 0 5 5 0 】

実施例 1 2 2 : 5 - [ [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - ト  
リフルオロフェニル ) メチル ] - N - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチルピリジン - 2 -  
カルボキサミド

### 【 0 5 5 1 】

### 【 化 1 5 2 】



### 【 0 5 5 2 】

5 - [ [ ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 1 6 0 m g , 0 . 3 5 0 m m o l ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 3 m l ) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 ( 3 7 % , 7 8 . 9 μ l ) 、及び、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 7 . 5 μ l ) を加え 1 8 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に 1 規定塩酸を加え 1 時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 1 0 0 m g , 0 . 2 0 6 m m o l , 5 9 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 2 . 1 9 ( 3 H , s ) , 3 . 1 5 ( 1 H , t , J = 7 . 6 H z ) , 5 . 0 1 ( 2 H , d d , J = 7 . 6 , 6 . 8 H z ) , 5 . 9 0 ( 1 H , s ) , 6 . 8 4 - 6 . 9 2 ( 1 H , m ) , 7 . 1 9 - 7 . 3 5 ( 2 H , m ) , 7 . 5 0 - 7 . 5 6 ( 1 H , m ) , 7 . 5 8 - 7 . 6 4 ( 1 H , m ) , 7 . 9 9 ( 1 H , s ) , 8 . 8 7 ( 1 H , t , J = 6 . 8 H z ) , 9 . 4 2 ( 1 H , s ) .  
I R ( A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3 3 9 4 , 3 3 3 2 , 1 6 4 7 , 1 5 2 2 , 1 4 9 6 , 1 4 1 7 , 1 3 3 5 , 1 2 8 4 , 1 2 1 3 , 1 1 4 1 , 1 0 5 5 .  
m p : 1 1 9 - 1 2 0 .

M S m / z : 4 8 7 ( M <sup>++</sup> H ) .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>21</sub>H <sub>15</sub>F <sub>5</sub>N <sub>2</sub>O <sub>4</sub>S : C , 5 1 . 8 5 ; H , 3 . 1 1 ; F , 1 9 . 5 3 ; N , 5 . 7 6 ; S , 6 . 5 9 . F o u n d : C , 5 1 . 6 4 ; H , 3 . 0 1 ; F , 1 9 . 4 5 ; N , 5 . 8 1 ; S , 6 . 7 4 .

10

20

30

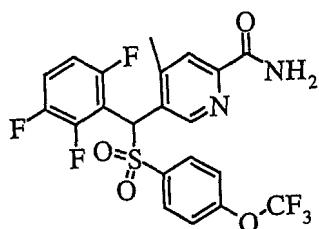
50

## 【0553】

実施例 123 : 4 - メチル - 5 - [ [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0554】

## 【化153】



10

## 【0555】

参考例 15 で得たメタンスルホン酸 [ 6 - カルバモイル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ( 262 mg , 0.700 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 ml ) 溶液に窒素雰囲気下、 0 にて 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼンチオール ( 136 mg , 0.700 mmol ) 、次いで炭酸カリウム ( 116 mg , 0.840 mmol ) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン ( 7 ml ) に溶解し、 0 にて 3 - クロロ過安息香酸 ( 446 mg , 1.68 mmol ) を加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン : メタノール = 99 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 244 mg , 0.484 mmol , 69 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2.15 ( 3H , s ) , 5.62 ( 1H , br s ) , 5.90 ( 1H , s ) , 6.83 - 6.91 ( 1H , m ) , 7.16 - 7.26 ( 1H , m ) , 7.45 - 7.50 ( 2H , m ) , 7.66 - 7.71 ( 2H , m ) , 7.88 ( 1H , br s ) , 7.99 ( 1H , s ) , 9.42 ( 1H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3438 , 3161 , 1703 , 1597 , 1493 , 1419 , 1323 , 1255 , 1217 , 1151 .

mp : 219 - 220 .

MS m / z : 505 ( M<sup>++</sup> H ) .

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S : C , 50.00 ; H , 2.80 ; F , 22.60 ; N , 5.55 ; S , 6.36 . Found : C , 49.65 ; H , 2.74 ; F , 22.49 ; N , 5.52 ; S , 6.43 .

## 【0556】

実施例 124 : N - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

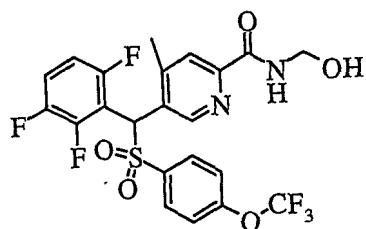
## 【0557】

20

30

40

## 【化154】



## 【0558】

10

4 - メチル - 5 - [ [ [ 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 177 mg , 0 . 350 mmol ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 3 ml ) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 78 . 9 μl ) 、及び、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 17 . 5 μl ) を加え 2 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に 1 規定塩酸を加え 1 時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 ( 59 . 4 mg , 0 . 11 1 mmol , 32 % ) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : δ 2 . 15 ( 3 H , s ) , 3 . 09 ( 1 H , t , J = 7 . 6 Hz ) , 5 . 01 ( 2 H , dd , J = 7 . 6 , 6 . 6 Hz ) , 5 . 89 ( 1 H , s ) , 6 . 82 - 6 . 90 ( 1 H , m ) , 7 . 16 - 7 . 36 ( 3 H , m ) , 7 . 77 - 7 . 83 ( 2 H , m ) , 7 . 98 ( 1 H , s ) , 8 . 88 ( 1 H , t , J = 6 . 6 Hz ) , 9 . 43 ( 1 H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3236 , 1657 , 1541 , 1495 , 1252 , 1227 , 1151 , 1043 .

mp : 140 - 141 .

30

MS m/z : 535 ( M<sup>++</sup> H ) .

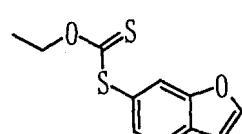
Anal . Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S : C , 49 . 44 ; H , 3 . 02 ; F , 21 . 33 ; N , 5 . 24 ; S , 6 . 00 . Found : C , 49 . 44 ; H , 2 . 94 ; F , 21 . 42 ; N , 5 . 29 ; S , 6 . 15 .

## 【0559】

参考例 16 : ジチオ炭酸 S - ( ベンゾフラン - 6 - イル ) O - エチル

## 【0560】

## 【化155】



40

## 【0561】

ベンゾフラン - 6 - イルアミン ( 574 mg , 4 . 31 mmol ) のメタノール ( 2 ml ) 溶液に、 0 °C にて 1 規定塩酸 ( 10 ml ) 、次いで亜硝酸ナトリウム ( 362 mg , 5 . 17 mmol ) の水 ( 2 ml ) 溶液を滴下した後、同温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 65 °C に加温した O - エチルジチオ炭酸カリウム ( 1 . 38 g , 8 . 62 mmol ) の水 ( 2 ml ) 溶液に加えた。同温にて 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、

50

ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (351 mg, 1.47 mmol, 34%) を黄色油状物質として得た。

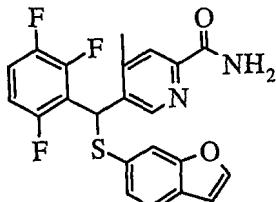
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.62 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.80 - 6.84 (1H, m), 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 - 7.69 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 2.2 Hz).  
MS m/z : 239 (M<sup>+</sup> + H).

#### 【0562】

実施例 125 : 5 - [ (1 - ベンゾフラン - 6 - イルチオ) (2,3,6 - トリフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0563】

#### 【化156】



10

20

#### 【0564】

参考例 16 で得たジチオ炭酸 S - (ベンゾフラン - 6 - イル) O - エチル (145 mg, 0.604 mmol) をエタノール (3 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え 60 分で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水、および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加えた後、ジクロロメタンで洗浄した。水層を 1 規定塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。アルゴン雰囲気下、残渣に N, N - デミチルホルムアミド (4 ml) を加え、0℃ で、参考例 15 で得られたメタンスルホン酸 [6 - カルバモイル - 4 - メチルピリジン - 3 - イル] (2,3,6 - トリフルオロフェニル) メチル (271 mg, 0.725 mmol)、ついで炭酸カリウム (100 mg, 0.725 mmol) を加えた後、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却後、酢酸エチル、および水を順次加えた。有機層を分離後、水、および飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を濃縮し、標記化合物 (226 mg, 0.528 mmol, 87%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 5.48 - 5.54 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.74 (1H, m), 6.76 - 6.83 (1H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 18.1, 9.0, 4.9 Hz), 7.26 - 7.28 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, s), 9.14 (1H, s).  
MS m/z : 429 (M<sup>+</sup> + H).

30

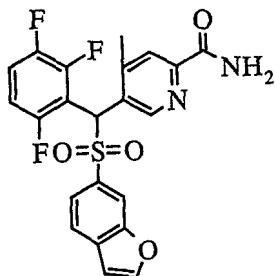
40

#### 【0565】

実施例 126 : 5 - [ (1 - ベンゾフラン - 6 - イルスルホニル) (2,3,6 - トリフルオロフェニル) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

#### 【0566】

## 【化157】



10

## 【0567】

5-[ (1-ベンゾフラン-6-イルチオ) (2,3,6-トリフルオロフェニル) メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (93.0 mg, 0.217 mmol) の酢酸エチル (5 ml) およびメタノール (5 ml) 溶液に 30% 過酸化水素水 (2.5 ml)、および七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (10 mg, 0.00809 mol) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応混合物に七モリブデン酸六アンモニウム四水和物 (10 mg, 0.00809 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。さらに、反応混合物に 30% 過酸化水素水 (1.0 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 溶出部より得た分画を濃縮した。得られた固体を酢酸エチルより再結晶し標記化合物 (35.8 mg, 0.0778 mmol, 36%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 (3H, s), 5.55 (1H, s), 5.98 (1H, s), 6.80 - 6.87 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 2.2, 1.0 Hz), 7.19 (1H,ddd, J = 18.0, 9.3, 4.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.86 - 7.90 (1H, br s), 7.94 (2H, m), 9.48 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3456, 3153, 1699, 1597, 1493, 1427, 1313, 1242, 1182, 1149, 1124, 1051, 989, 887, 829, 771, 727, 708, 633, 586, 563, 501, 420.

mp: 237 - 240.

MS m/z: 461 (M<sup>++</sup> H).

Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 57.39; H, 3.28; F, 12.38; N, 6.08; S, 6.96. Found: C, 57.25; H, 3.25; F, 12.37; N, 5.91; S, 6.97.

## 【0568】

実施例 127: 5-[ (1-ベンゾフラン-6-イルスルホニル) (2,3,6-トリフルオロフェニル) メチル] - N - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド

## 【0569】

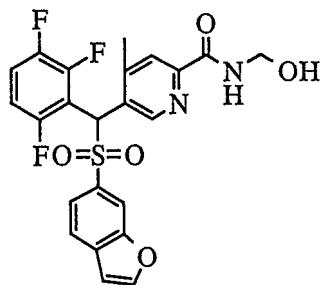
20

30

30

40

## 【化158】



10

## 【0570】

5 - [ ( 1 - ベンゾフラン - 6 - イルスルホニル ) ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 210 mg , 0 . 457 mmol ) の 1 , 2 - ジメトキシエタン溶液 ( 5 ml ) に ホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 0 . 111 ml ) 、 および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 023 ml ) を加え、 室温にて 4 時間攪拌した。 反応混合物に ホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 0 . 111 ml ) 、 および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 023 ml ) を追加し、 室温にて 5 時間攪拌した。 さらに ホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 0 . 111 ml ) を加えた後、 室温で 18 時間攪拌した。 反応液に水を加え、 酢酸エチルで抽出した後、 水、 および飽和食塩水で洗浄した。 硫酸マグネシウムで乾燥後、 濃縮し、 得られた残渣を フラッシュシリカガルカラムクロマトグラフィー に付し、 ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 溶出部より得た分画を濃縮した。 得られた固体を 2 - プロパノールより再結晶し標記化合物 ( 138 mg , 0 . 273 mmol , 60 % ) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 09 ( 3 H , s ) , 3 . 04 ( 1 H , t , J = 7 . 3 Hz ) , 5 . 01 ( 2 H , t , J = 7 . 3 Hz ) , 5 . 98 ( 1 H , s ) , 6 . 80 - 6 . 87 ( 1 H , m ) , 6 . 89 ( 1 H , dd , J = 2 . 2 , 0 . 7 Hz ) , 7 . 19 ( 1 H , ddd , J = 17 . 8 , 9 . 0 , 4 . 9 Hz ) , 7 . 60 ( 1 H , d , J = 8 . 0 , 1 . 7 Hz ) , 7 . 69 ( 1 H , d , J = 8 . 0 Hz ) , 7 . 85 ( 1 H , d , J = 2 . 2 Hz ) , 7 . 93 ( 2 H , m ) , 8 . 85 - 8 . 91 ( 1 H , m ) , 9 . 48 ( 1 H , s ) .

30

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3394 , 1670 , 1601 , 1516 , 1496 , 1423 , 1321 , 1302 , 1230 , 1186 , 1144 , 1126 , 1054 , 1036 , 822 , 729 , 714 , 633 , 586 , 552 , 532 , 496 .

mp : 185 - 186 ( dec . ) .

MS m/z : 491 ( M<sup>++</sup> H ) .

Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S · 0 . 25C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O : C , 56 , 43 ; H , 3 . 79 ; F , 11 . 28 ; N , 5 . 54 ; S , 6 . 34 . Found : C , 56 . 38 ; H , 3 . 76 ; F , 11 . 51 ; N , 5 . 49 ; S , 6 . 43 .

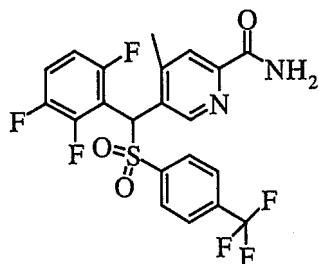
## 【0571】

実施例 128 : 4 - メチル - 5 - [ [ [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

## 【0572】

## 【化159】



## 【0573】

10

参考例15で得られたメタンスルホン酸[6-(アミノカルボニル)-4-メチルピリジン-3-イル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル(262mg,0.700mmol)、及び4-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール(129mg,0.700mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、窒素雰囲気下、0にて炭酸カリウム(116mg,0.840mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン(10ml)に溶解し、0にて3-クロロ過安息香酸(465mg,1.75mmol)を加えた。室温にて14時間攪拌した後、反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付した。ジクロロメタン：メタノール=99：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(260mg,0.532mmol,76%)を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) : 2.14(3H,s), 5.58(1H,b,r,s), 5.93(1H,s), 6.83-6.91(1H,m), 7.17-7.26(1H,m), 7.75-7.81(2H,m), 7.84-7.94(3H,m), 8.00(1H,s), 9.43(1H,s).

MS m/z: 489(M<sup>++</sup>H).

## 【0574】

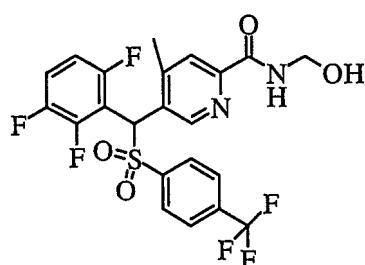
30

実施例129:N-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

30

## 【0575】

## 【化160】



40

## 【0576】

4-メチル-5-[(4-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル]ピリジン-2-カルボキサミド(171mg,0.350mmol)のエチレングリコールジメチルエーテル(5ml)溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液(37%,78.9μl)、及び、水酸化ナトリウム水溶液(17.5μl)を加え15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に1規定塩酸を加え1時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮

50

した。得られた残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣を 2 - プロパノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 (139 mg, 0.268 mmol, 77%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.15 (3H, s), 3.03 - 3.08 (1H, m), 4.98 - 5.05 (2H, m), 5.93 (1H, s), 6.83 - 6.91 (1H, m), 7.18 - 7.26 (1H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, s), 8.83 - 8.91 (1H, m), 9.43 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3479, 3381, 1682, 1520, 1491, 1402, 1321, 1255, 1186, 1171, 1147, 1128, 1055, 1016.

mp: 190 - 192.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 50.97; H, 3.11; F, 21.99; N, 5.40; S, 6.19. Found: C, 50.95; H, 3.06; F, 22.24; N, 5.47; S, 6.31.

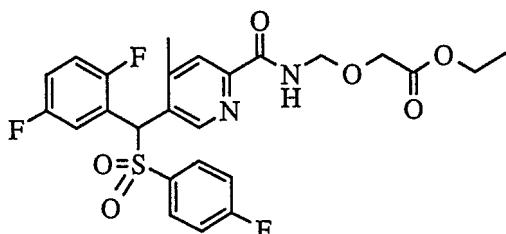
MS m/z: 519 (M<sup>++</sup>H).

#### 【0577】

実施例 130: [ [ [ (2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル]カルボニル]アミノ]メトキシ】酢酸エチル

#### 【0578】

#### 【化161】



30

#### 【0579】

実施例 85 で得られた 5 - [ (2,5 -ジフルオロフェニル) [(4 -フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (421 mg, 0.935 mmol)、ヒドロキシ酢酸エチル (106 μl, 1.12 mmol)、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (18 mg, 0.094 mmol) のベンゼン (10 ml) 溶液を 30 分間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッショナルクロマトグラフィーに付し、35% 酢酸エチル / ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (175 mg, 0.326 mmol, 35%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 4.15 - 4.25 (4H, m), 5.08 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.96 (1H, s), 6.90 - 7.20 (4H, m), 7.67 - 7.82 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.76 (1H, br t, J = 7.2 Hz), 9.18 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1752, 1683, 1590, 1513, 1494, 1286, 1236, 1203, 1149, 1093.

MS (m/z): 537 (M<sup>++</sup>H).

40

50

Anal. calcd for  $C_{25}H_{23}F_3N_2O_6S$  : C, 55.97; H, 4.32; F, 10.62; N, 5.22; S, 5.98. Found: C, 55.93; H, 4.24; F, 10.33; N, 5.28; S, 6.06.

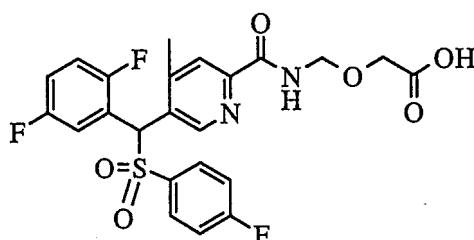
## 【0580】

実施例131：[[[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メトキシ]酢酸

## 【0581】

## 【化162】

10



## 【0582】

[[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-4-メチルピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メトキシ]酢酸エチル(167mg, 0.311mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)および水(3ml)の混合溶液に水酸化リチウム・一水和物(16mg, 0.373mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に1規定塩酸(0.5ml)、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール：塩化メチレン(=1:10)の溶出液より得た分画を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に酢酸エチル-ヘキサンの混合溶液を加えた後、ろ取し、白色粉末状の標記化合物(38mg, 0.075mmol, 24%)を得た。

$^1H$ -NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.24(3H, s), 4.24(2H, s), 4.98-5.05(2H, m), 5.96(1H, s), 6.90-7.20(4H, m), 7.67-7.80(3H, m), 8.00(1H, s), 8.85-8.95(1H, m), 9.19(1H, s).

IR(ATR)cm<sup>-1</sup>: 1762, 1682, 1589, 1521, 1492, 1321, 1292, 1236, 1147.

MS(m/z): 509(M<sup>+</sup>+H).

Anal. calcd for  $C_{23}H_{19}F_3N_2O_6S \cdot 0.75H_2O$  : C, 52.92; H, 3.96; F, 10.92; N, 5.37; S, 6.14.

Found: C, 53.20; H, 3.90; F, 10.69; N, 5.19; S, 6.03

20

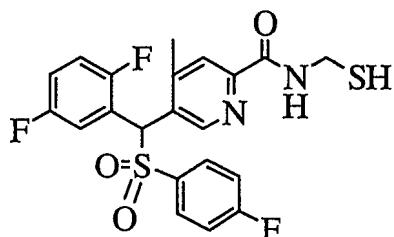
## 【0583】

実施例132：5-[(2,5-ジフルオロフェニル)[(4-フルオロフェニル)スルホニル]メチル]-N-(メルカプトメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

## 【0584】

40

## 【化163】



## 【0585】

10

実施例85で得られた5 - [(2,5 - ディフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド (170 mg, 0.377 mmol) およびローソン試薬 (76 mg, 0.377 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を30分間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、30%酢酸エチル / ヘキサンの溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体を得た。得られた固体をエタノールにて洗浄後、ろ取り、標記化合物 (71 mg, 0.152 mmol, 40%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.21 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.55 - 4.65 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.90 - 7.20 (4H, m), 7.67 - 7.80 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.45 - 8.55 (1H, m), 9.16 (1H, s).

20

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1673, 1589, 1508, 1492, 1315, 1286, 1238, 1211, 1147.

mp: 190 - 193

EI-MS (m/z): 466 (M<sup>+</sup>).

Anal. calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 54.07; H, 3.67; F, 12.22; N, 6.01; S, 13.75. Found: C, 54.05; H, 3.64; F, 12.13; N, 6.07; S, 13.78.

30

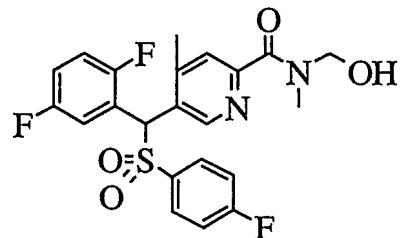
## 【0586】

実施例133: 5 - [(2,5 - ディフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - N - (ヒドロキシメチル) - N,4 - デミチルピリジン - 2 - カルボキサミド

30

## 【0587】

## 【化164】



40

## 【0588】

実施例12で得られた5 - [(2,5 - ディフルオロフェニル) [(4 - フルオロフェニル)スルホニル]メチル] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (405 mg, 0.961 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (130 mg, 0.961 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - デミチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (277 mg, 1.44 mmol)、トリエチルアミン (158 μl, 1.44 mmol)、無水硫酸ナトリウムのテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にメチルアミン (2 M テトラヒドロフ

50

ラン溶液：1.4 ml)と37%ホルマリン水溶液(467 mg, 5.76 mmol)を室温にて90分間攪拌した溶液を加えた。反応液を室温にて90分間攪拌した後、シリカゲルを用いたろ過に付し、酢酸エチルにて溶出後、溶出液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル(=1:2)の溶出液より得た分画を減圧濃縮し、固体(73 mg)を得た。得られた固体をヘキサン：酢酸エチル(=1:2)にて洗浄後、ろ取り、標記化合物(39 mg, 0.084 mmol, 8.7%)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.27(3H, s), 3.25(3H, s), 4.70-4.84(2H, m), 5.67(1H, t, J=8.0 Hz), 5.95(1H, s), 6.90-7.19(4H, m), 7.69-7.78(4H, m), 9.12(1H, s).

IR(ATR) cm<sup>-1</sup>: 1635, 1589, 1490, 1326, 1295, 1230, 1149, 1039.

mp: 184-186

MS m/z: 465(M<sup>++</sup>H).

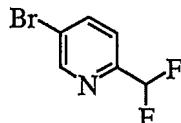
Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 56.89; H, 4.12; F, 12.27; N, 6.03; S, 6.90. Found: C, 56.83; H, 4.03; F, 12.18; N, 5.90; S, 6.90.

### 【0589】

#### 参考例17: 5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジン

### 【0590】

### 【化165】



### 【0591】

5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド(372 mg, 2.00 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、窒素雰囲気下、0°にて三フッ化ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(0.553 ml, 3.00 mmol)を加えた。反応混合物を室温にて3時間攪拌した後、飽和重曹水を加えた。さらに、水及びジクロロメタンを加えて有機層を取り、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=49:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(301 mg, 1.45 mmol, 72%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.61(1H, t, J=55.2 Hz), 7.55(1H, d, J=8.3 Hz), 7.98(1H, dd, J=8.3, 2.2 Hz), 8.72(1H, d, J=2.2 Hz).

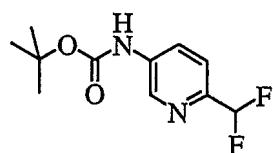
MS m/z: 208, 210(M<sup>++</sup>H).

### 【0592】

#### 参考例18: [6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

### 【0593】

### 【化166】



10

20

30

40

50

## 【0594】

5 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン (250 mg, 1.20 mmol) のジエチルエーテル (10 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78 ℃ にて n - プチルリチウムのヘキサン溶液 (1.60 M, 0.825 ml, 1.32 mmol) を加えた。同温にて30分間攪拌した後、二酸化炭素を導入した。反応温度を0 ℃まで昇温した後、反応混合物に水、次いで、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えて分液操作を行った。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) にて2回抽出した後、得られた水層をあわせて1規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、褐色固体 (148 mg)を得た。

10

得られた固体 (145 mg) を2 - メチル - 2 - ブロパノール (4 ml) 及びトルエン (4 ml) の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、室温にてトリエチルアミン (0.233 ml, 1.68 mmol)、次いで、ジフェニルリン酸アジド (0.269 ml, 1.26 mmol) を加えた。反応混合物を18時間加熱還流した後、室温まで冷却し減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (82.4 mg, 0.337 mmol, 29%) を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.53 (9H, s), 6.66 (1H, t, J = 55.6 Hz), 6.62 (1H, br s), 7.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 - 8.16 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.5 Hz).  
MS m/z : 245 (M<sup>+</sup> + H).

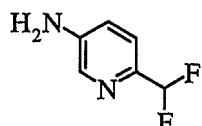
20

## 【0595】

参考例 19 : 6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミン

## 【0596】

## 【化167】



30

## 【0597】

[6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル]カルバミン酸tert - ブチル (1.11 g, 4.54 mmol) のジクロロメタン (8 ml) 溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (8 ml) を加えた。反応混合物を同温にて5時間攪拌した後、減圧濃縮し、得られた残渣にジクロロメタン及び飽和重曹水を加えた。有機層を取り、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 (540 mg, 3.75 mmol, 82%) を淡緑色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.91 (2H, br s), 6.56 (1H, t, J = 55.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.7 Hz).  
MS m/z : 145 (M<sup>+</sup> + H).

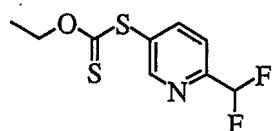
40

## 【0598】

参考例 20 : ジチオ炭酸 S - [6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] O - エチル

## 【0599】

## 【化168】



## 【0600】

6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(305mg, 2.12mmol)をメタノール(4ml)に溶解し、-5にて1規定塩酸(4ml)を加え、次いで亜硝酸ナトリウム(222mg, 3.17mmol)の水(2ml)溶液を滴下した後、同温にて30分間攪拌した。得られた反応混合物をジチオ炭酸O-エチルカリウム(678mg, 4.23mmol)の水(4ml)溶液に60にて滴下した後、反応温度を80まで昇温し30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えて有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=19:1)にて精製し、標記化合物(156mg, 0.626mmol, 30%)を黄色油状物質として得た。

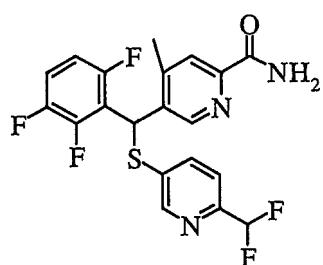
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 4.64(2H, q, J=7.1Hz), 6.67(1H, t, J=7.1Hz), 7.2(1H, d, J=8.1Hz), 7.98(1H, dd, J=8.1, 2.2Hz), 8.71(1H, d, J=2.2Hz).

## 【0601】

実施例134: 5-[[(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]チオ]-3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

## 【0602】

## 【化169】



## 【0603】

ジチオ炭酸S-[6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]O-エチル(206mg, 0.826mmol)のエタノール(3ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、60にて1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタンと水を加えて分液操作を行った。得られた水層を1規定塩酸にて酸性とし、ジクロロメタンにて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

参考例14で得た5-[ヒドロキシ(2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(355mg, 1.20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6ml, 2.40mmol)溶液に、窒素雰囲気下、室温にて塩化メタンスルホニル(0.186ml, 2.40mmol)、次いでトリエチルアミン(0.502ml, 3.60mmol)を加え1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液操作を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(12ml)に溶解し、先に得たチオール並びに炭酸カリウム(199mg, 1.44mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温に

10

20

30

40

50

て2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、有機層を分取した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで、飽和食塩水にて洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=1：1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(133mg, 0.303mmol, 37%)を淡褐色泡状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.31(3H, s), 5.55(1H, br s), 5.93(1H, s), 6.59(1H, t, J=55.4Hz), 6.81-6.88(1H, m), 7.07-7.17(1H, m), 7.54(1H, d, J=8.3Hz), 7.77(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.81(1H, br s), 8.00(1H, s), 8.55(1H, d, J=2.2Hz), 9.08(1H, s).

MS m/z: 440(M<sup>+</sup>+H).

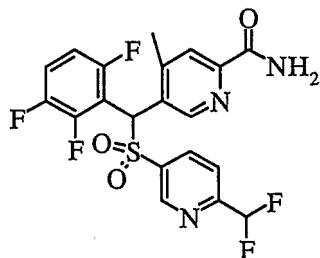
#### 【0604】

実施例135:5-[[(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【0605】  
【化170】

10

20



#### 【0606】

5-[[(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)チオ](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド(132mg, 0.300mmol)を酢酸エチル(3ml)に溶解し、メタノール(2ml)、31%過酸化水素水(3ml)、及び七モリブデン酸六アンモニウム四水和物(37.1mg, 0.030mmol)を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水、次いで飽和重曹水を加えて分液操作を行った。得られた有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール=100:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物(118mg, 0.250mmol, 83%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.20(3H, s), 5.56(1H, br s), 5.94(1H, s), 6.68(1H, t, J=54.9Hz), 6.84-6.91(1H, m), 7.20-7.27(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.3Hz), 7.85(1H, br s), 8.03(1H, s), 8.19(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 8.93(1H, d, J=2.2Hz), 9.40(1H, s).

MS m/z: 472(M<sup>+</sup>+H).

#### 【0607】

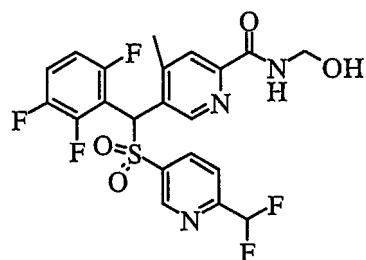
実施例136:5-[[(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]-N-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-カルボキサミド

【0608】

30

50

【化171】



【0609】

10

5 - [ [ [ 6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] - 4 - メチルピリジン - 2 - カルボキサミド ( 90 . 0 m g , 0 . 191 m m o l ) のエチレングリコールジメチルエーテル ( 2 m l ) 溶液に、室温にてホルムアルデヒド水溶液 ( 37 % , 43 . 0 μ l , 0 . 573 m m o l ) 、及び、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 ( 9 . 5 μ l ) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、有機層に 1 規定塩酸 ( 5 m l ) を加え 1 時間攪拌した。分液操作後、有機層を飽和重曹水、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣を 2 - プロパノール及びヘキサンの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 77 . 0 m g , 0 . 154 m m o l , 80 % ) を白色固体として得た。

20

<sup>1</sup>H - N M R ( 400 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 21 ( 3 H , s ) , 3 . 05 ( 1 H , t , J = 7 . 8 H z ) , 4 . 98 - 5 . 05 ( 2 H , m ) , 5 . 94 ( 1 H , s ) , 6 . 68 ( 1 H , t , J = 54 . 9 H z ) , 6 . 84 - 6 . 92 ( 1 H , m ) , 7 . 20 - 7 . 27 ( 1 H , m ) , 7 . 79 ( 1 H , d , J = 8 . 3 H z ) , 8 . 01 ( 1 H , s ) , 8 . 19 ( 1 H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 2 H z ) , 8 . 86 ( 1 H , t , J = 6 . 9 H z ) , 8 . 92 ( 1 H , d , J = 2 . 2 H z ) , 9 . 40 ( 1 H , s ) .

30

I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 3442 , 3383 , 1676 , 1523 , 1491 , 1338 , 1153 , 1084 , 1055 , 1036 , 1014 .

m p : 181 - 183 .

A n a l . C a l c d f o r C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S : C , 50 . 30 ; H , 3 . 22 ; F , 18 . 94 ; N , 8 . 38 ; S , 6 . 39 . F o u n d : C , 50 . 07 ; H , 3 . 35 ; F , 19 . 03 ; N , 8 . 40 ; S , 6 . 50 .

M S m / z : 502 ( M<sup>++</sup> H ) .

30

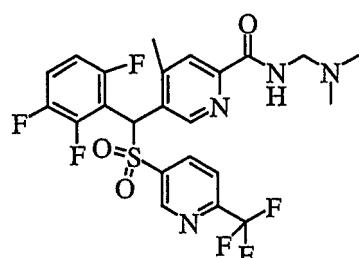
【0610】

実施例 137 : N - [ (ジメチルアミノ) メチル ] - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

40

【0611】

【化172】



【0612】

50

実施例 117 で得られた 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 245 mg , 0 . 50 mmol ) のエタノール ( 3 ml ) 懸濁液に、室温にてホルムアルデヒド ( 37 % 水溶液 ) ( 56 . 4  $\mu$ l , 0 . 75 mmol ) 及びジメチルアミン ( 50 % 水溶液 ) ( 63 . 2  $\mu$ l , 0 . 60 mmol ) を加えた。反応混合物を 5 時間加熱還流した後、室温まで冷却し、ホルムアルデヒド ( 37 % 水溶液 ) ( 56 . 4  $\mu$ l , 0 . 75 mmol ) 、ジメチルアミン ( 50 % 水溶液 ) ( 63 . 2  $\mu$ l , 0 . 60 mmol ) 及び 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 3 ml ) を加えた。反応混合物を 14 時間加熱還流した後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をイソプロピルアルコールにて洗浄後、ろ取りし、標記化合物 ( 127 mg , 0 . 23 mmol , 46 % ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 21 ( 3H , s ) , 2 . 36 ( 6H , s ) , 4 . 31 ( 2H , d , J = 6 . 8 Hz ) , 5 . 95 ( 1H , s ) , 6 . 84 - 6 . 93 ( 1H , m ) , 7 . 21 - 7 . 30 ( 1H , m ) , 7 . 84 ( 1H , d , J = 8 . 3 Hz ) , 8 . 03 ( 1H , s ) , 8 . 24 , ( 1H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 0 Hz ) , 8 . 42 ( 1H , t , J = 6 . 8 Hz ) , 8 . 99 ( 1H , d , J = 2 . 0 Hz ) , 9 . 37 ( 1H , s ) .

IR ( ATR ) cm<sup>-1</sup> : 3305 , 1670 , 1523 , 1496 , 1333 , 1157 , 1076 .

mp : 168 - 170 .

Anal . Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S : C , 50 . 55 ; H , 3 . 69 ; F , 20 . 86 ; N , 10 . 25 ; S , 5 . 87 . Found : C , 50 . 37 ; H , 3 . 62 ; F , 20 . 71 ; N , 10 . 22 ; S , 5 . 65 .

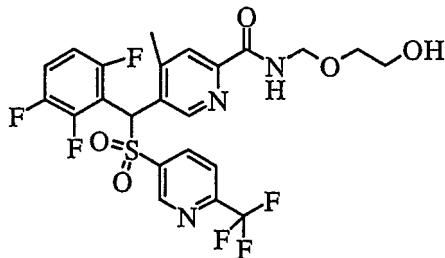
ESI - MS : 547 . 12713 ( Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S : 547 . 12385 ) .

### 【 0613 】

実施例 138 : N - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) メチル ] - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド

### 【 0614 】

### 【 化 173 】



### 【 0615 】

実施例 118 で得られた N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 260 mg , 0 . 50 mmol ) のベンゼン ( 5 ml ) 懸濁液に、エチレングリコール ( 279  $\mu$ l , 5 . 0 mmol ) 及び p - トルエンスルホン酸 1 水和物 ( 19 mg , 0 . 10 mmol ) を加え、窒素雰囲気下、6 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッショナルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 :

10

20

30

40

50

3溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた固体をイソプロピルアルコール／ジエチルエーテルにて洗浄後、ろ取りし、標記化合物（131mg, 0.23mmol, 46%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.18 (1H, t, J = 6.1Hz), 2.22 (3H, s), 3.66 - 3.80 (4H, m), 5.03 (2H, d, J = 6.9Hz), 5.94 (1H, s), 6.85 - 6.93 (1H, m), 7.21 - 7.31 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.1Hz), 8.04 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 8.77 (1H, t, J = 6.9Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2Hz), 9.40 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 1680, 1510, 1496, 1329, 1190, 1157, 1010, 1101, 1076, 1053.

mp: 91 - 93.

Anal. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 49.03; H, 3.40; F, 20.23; N, 7.46; S, 5.69. Found: C, 48.97; H, 3.17; F, 20.09; N, 7.38; S, 5.82.

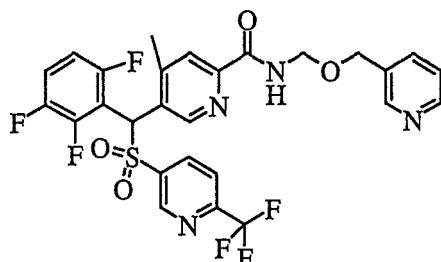
ESI-MS: 564.09828 (Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: 564.10278).

### 【0616】

実施例139: 4-メチル-N-[[(ピリジン-3-イルメトキシ)メチル]-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル]メチル]ピリジン-2-カルボキサミド

### 【0617】

### 【化174】



30

### 【0618】

実施例118で得られたN-(1-ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-[[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル]メチル]ピリジン-2-カルボキサミド(260mg, 0.50mmol)のベンゼン(5ml)懸濁液に、ピリジン-3-イルメタノール(109mg, 1.0mmol)及びp-トルエンスルホン酸1水和物(209mg, 1.1mmol)を加え、窒素雰囲気下、24時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=1:1溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた固体をイソプロパノールにて洗浄後、ろ取りし、標記化合物(85mg, 0.14mmol, 28%)を淡褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.07 (2H, d, J = 7.3Hz), 5.95 (1H, s), 6.85 - 6.93 (1H, m), 7.21 - 7.32 (2H, m), 7.69 - 7.76 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.3, 2.0Hz), 8.52 - 8.55 (1H, m), 8.59 - 8.61 (1H, m), 8.76 (1H, t, J = 7.3Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.0Hz), 9.41 (1H, s).

IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3386, 1676, 1516, 1496, 1377, 1331, 1159, 1130, 1076.

40

50

m p : 1 4 8 - 1 4 9 .

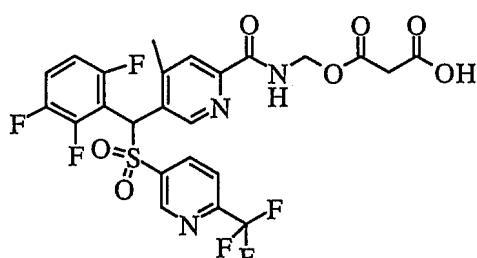
A n a l . C a l c d f o r C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : C , 53.12 ; H , 3.30 ; F , 18.67 ; N , 9.18 ; S , 5.25 . F o u n d : C , 53.01 ; H , 3.26 ; F , 18.88 ; N , 9.13 ; S , 5.19 . E S I - M S : 611.11612 ( C a l c d f o r C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : 611.11877 ) .

【 0 6 1 9 】

実施例 1 4 0 : 3 - [ [ [ 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ] ス ル ホ ニ ル ] ( 2 , 3 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) メ チ ル ] ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ] カ ル ボ ニ ル ] ア ミ ノ ] メ ト キ シ ] - 3 - オ キ ソ プ ロ パ ナ 酸

【 0 6 2 0 】

【 化 1 7 5 】



【 0 6 2 1 】

実施例 1 1 8 で得られた N - ( 1 - ヒ ド ロ キ シ メ チ ル ) - 4 - メ チ ル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ン - 3 - イ ル ] ス ル ホ ニ ル ] ( 2 , 3 , 6 - ト リ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル ) メ チ ル ] ピ リ ジ ン - 2 - カ ル ボ キ サ ミ ド ( 519 m g , 1 . 0 m m o l ) の N , N - ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 10 m l ) 溶 液 に、窒 素 霧 囲 気 下、室 温 に て マ ロ ン 酸 ( 3 1 2 m g , 3 . 0 m m o l ) 、N - [ 3 - ( ジ メ チ ル ア ミ ノ ) プ ロ ピ ル ] - N - エ チ ル カ ル ボ ジ イ ミ ド 塩 酸 塩 ( 3 8 3 m g , 2 . 0 m m o l ) 、次 い で 4 - ( ジ メ チ ル ア ミ ノ ) ピ リ ジ ン ( 2 4 . 4 m g , 0 . 2 0 m m o l ) を 加 え た。反 応 混 合 物 を 同 温 に て 4 時 間 攪 拚 し た 後、酢 酸 エ チ ル を 加 え、1 规 定 塩 酸 に て 洗 浄 し た。有 機 层 を 再 度 1 规 定 塩 酸 に て 洗 浄 し た 後、無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 し、ろ 過 後、ろ 液 を 減 圧 濃 缩 し た。得 ら れ た 残 渣 を フ ラ ッ シ ュ カ ラ ム ク ロ マ ク ロ フ ァ イ - ( Y F L C G e l , カ タ ロ グ 番 号 7 0 4 7 ) に 付 し、ジ ク ロ ロ メ タ ン : メ タ ノ ー ル = 1 0 0 : 1 溶 出 部 よ り 得 た 分 画 を 減 圧 濃 缩 し た。得 ら れ た 残 �渣 を ヘ キ サ ン 及 び ジ エ チ ル エ テ ル 混 合 溶 媒 に て 洗 浄 後、ろ 取 し、標 記 化 合 物 ( 1 6 6 m g , 0 . 4 8 m m o l , 6 4 % ) を 得 た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 2 . 0 1 ( 1 H , b r s ) , 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 3 . 4 6 ( 2 H , s ) , 5 . 6 0 ( 2 H , d , J = 7 . 6 H z ) , 5 . 9 5 ( 1 H , s ) , 6 . 8 5 - 6 . 9 4 ( 1 H , m ) , 7 . 2 2 - 7 . 3 3 ( 1 H , m ) , 7 . 8 5 ( 1 H , d , J = 8 . 3 H z ) , 8 . 0 3 ( 1 H , s ) , 8 . 2 8 ( 1 H , d d , J = 8 . 3 , 2 . 0 H z ) , 8 . 9 6 ( 1 H , d , J = 2 . 0 H z ) , 9 . 0 4 ( 1 H , t , J = 7 . 6 H z ) , 9 . 4 0 ( 1 H , s ) .

I R ( A T R ) c m<sup>-1</sup> : 1 7 3 4 , 1 6 9 1 , 1 5 1 8 , 1 4 9 6 , 1 3 2 9 , 1 1 4 6 , 1 1 0 3 , 1 0 7 6 .

A n a l . C a l c d f o r C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S : C , 47.61 ; H , 2.83 ; F , 18.83 ; N , 6.94 ; S , 5.30 . F o u n d : C , 47.60 ; H , 2.93 ; F , 18.62 ; N , 6.78 ; S , 5.19 .

E S I - M S : 606.07397 ( C a l c d f o r C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S : 606.07696 ) .

【 0 6 2 2 】

実施例 1 4 1 : [ [ [ 4 - メ チ ル - 5 - [ [ [ 6 - ( ト リ フ ル オ ロ メ チ ル ) ピ リ ジ ン - 3

10

20

30

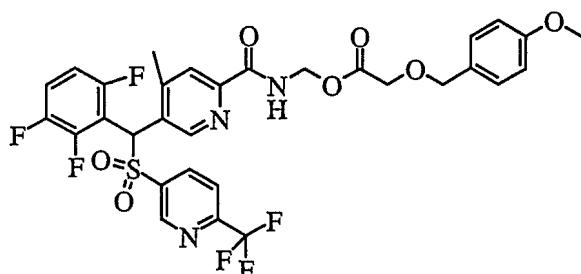
40

50

- イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メチル = [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] アセタート

【 0 6 2 3 】

【 化 1 7 6 】



10

【 0 6 2 4 】

実施例 118 で得られた N - ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 519 mg , 1 . 0 mmol ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 8 ml ) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にて [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] 酢酸 ( 294 mg , 1 . 5 mmol ) 、 N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 288 mg , 1 . 5 mmol ) 、次いで 4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 24 . 4 mg , 0 . 20 mmol ) を加えた。反応混合物を同温にて 18 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より得た分画を減圧濃縮し、標記化合物 ( 569 mg , 0 . 82 mmol , 82 % ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 21 ( 3 H , s ) , 3 . 80 ( 3 H , s ) , 4 . 09 ( 2 H , s ) , 4 . 57 ( 2 H , s ) , 5 . 57 ( 2 H , d , J = 7 . 6 Hz ) , 5 . 94 ( 1 H , s ) , 6 . 85 - 6 . 93 ( 3 H , m ) , 7 . 21 - 7 . 36 ( 3 H , m ) , 7 . 84 ( 1 H , d , J = 8 . 3 Hz ) , 8 . 03 ( 1 H , s ) , 8 . 25 ( 1 H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 2 Hz ) , 8 . 99 ( 1 H , d , J = 2 . 2 Hz ) , 9 . 00 ( 1 H , t , J = 7 . 6 Hz ) , 9 . 40 ( 1 H , s ) .

ESI - MS : 698 . 13470 ( Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S : 698 . 13956 ) .

【 0 6 2 5 】

実施例 142 : [ [ [ 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メチル = ヒドロキシアセタート

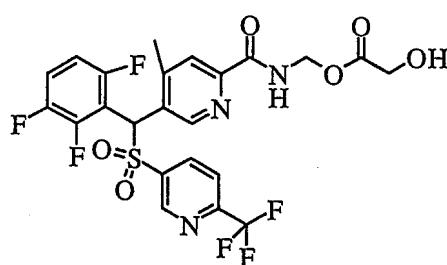
【 0 6 2 6 】

【 化 1 7 7 】

20

30

30



40

【 0 6 2 7 】

50

[ [ [ 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メチル = [ ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ] アセタート ( 352 mg , 0 . 50 mmol ) のジクロロメタン ( 12 ml ) 溶液に、室温にて水 ( 12 ml ) 次いで 4 , 5 - デクロロ - 3 , 6 - デオキソシクロヘキサ - 1 , 4 - ジエン - 1 , 2 - デカルボニトリル ( 362 mg , 1 . 5 mmol ) を加えた。同温にて 18 時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( Y F L C G e l , カタログ番号 7047 ) に付し、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をイソプロピルアルコール / ジエチルエーテルの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物 ( 99 mg , 0 . 17 mmol , 34 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2 . 22 ( 3 H , s ) , 2 . 33 ( 1 H , t , J = 5 . 6 Hz ) , 4 . 20 ( 2 H , d , J = 5 . 6 Hz ) , 5 . 61 ( 2 H , d , J = 7 . 3 Hz ) , 5 . 94 ( 1 H , s ) , 6 . 85 - 6 . 93 ( 1 H , m ) , 7 . 22 - 7 . 31 ( 1 H , m ) , 7 . 85 ( 1 H , d , J = 8 . 3 Hz ) , 8 . 04 ( 1 H , s ) , 8 . 26 ( 1 H , dd , J = 8 . 3 , 2 . 0 Hz ) , 8 . 98 ( 1 H , d , J = 2 . 0 Hz ) , 9 . 03 ( 1 H , t , J = 7 . 3 Hz ) , 9 . 41 ( 1 H , s ) .

I R ( A T R ) cm<sup>-1</sup> : 3498 , 3323 , 1747 , 1685 , 1525 , 1495 , 1333 , 1188 , 1155 , 1076 .

m p : 102 - 104 .

A n a l . C a l c d f o r C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : C , 47 . 84 ; H , 2 . 97 ; F , 19 . 74 ; N , 7 . 28 ; S , 5 . 55 . F o u n d : C , 47 . 70 ; H , 2 . 95 ; F , 19 . 61 ; N , 7 . 15 ; S , 5 . 50 .

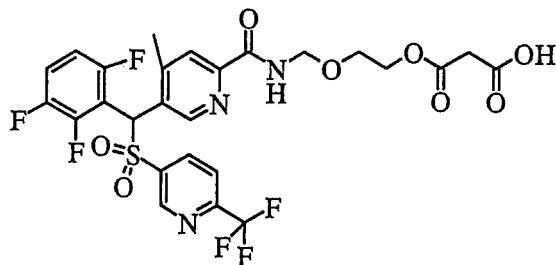
E S I - M S : 578 . 07916 ( C a l c d f o r C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S : 578 . 08205 ) .

### 【 0628 】

実施例 143 : 3 - [ 2 - [ [ [ 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メトキシ ] エトキシ ] - 3 - オキソプロパン酸

### 【 0629 】

### 【 化 178 】



### 【 0630 】

実施例 138 で得られた N - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) メチル ] - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 282 mg , 0 . 50 mmol ) の N , N - デミチルホルムアミド ( 5 ml ) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にてマロン酸 ( 260 mg , 2 . 5 mmol ) 、 N - [ 3 - ( デミチルアミノ ) プロピル ] - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 192 mg , 1 . 0 mmol ) 、次いで 4 - ( デミチルアミノ ) ピリジン ( 12 . 2 mg , 0 . 10 mmol ) を加えた。反応混合物を同温にて 2 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、 0 . 1 規定塩酸にて 2 回、次いで飽和塩化ア

10

20

30

40

50

ンモニウム水溶液にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（YFLCGe1、カタログ番号7047）に付した。ヘキサン：酢酸エチル=3：7溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン/イソプロピルアルコールの混合溶媒にて洗浄後、ろ取し、標記化合物（213mg, 0.33mmol, 66%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.79-3.84 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 4.94-5.07 (2H, m), 5.95 (1H, s), 6.85-6.94 (1H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=8.3Hz), 8.04 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 8.68 (1H, t, J=6.8Hz), 8.99 (1H, d, J=2.0Hz), 9.41 (1H, s).  
IR (ATR) cm<sup>-1</sup>: 3356, 1732, 1672, 1522, 1496, 1331, 1188, 1147, 1103, 1074.  
ESI-MS: 650.09890 (Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S: 650.10318).

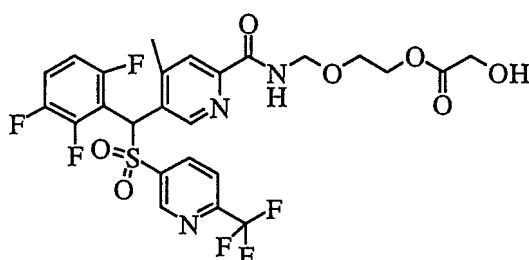
## 【0631】

実施例144：2-[[(4-メチル-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-イル]カルボニル]アミノ]メトキシエチル=ヒドロキシアセタート

## 【0632】

## 【化179】

20



## 【0633】

30

実施例138で得られたN-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-4-メチル-5-[[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]スルホニル](2,3,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2-カルボキサミド（315mg, 0.56mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（6ml）溶液に、窒素雰囲気下、室温にて[(4-メトキシベンジル)オキシ]酢酸（165mg, 0.84mmol）、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N-エチルカルボジイミド塩酸塩（161mg, 0.84mmol）、次いで4-(ジメチルアミノ)ピリジン（13.7mg, 0.11mmol）を加えた。反応混合物を同温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルを加え0.1規定塩酸、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を再度、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。

40

得られた残渣のジクロロメタン（12ml）溶液に、室温にて水（12ml）、次いで4,5-ジクロロ-3,6-ジオキソシクロヘキサ-1,4-ジエン-1,2-ジカルボニトリル（668mg, 2.8mmol）を加えた。同温にて10時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、ジクロロメタンにて2回抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン：酢酸エチル=2：3溶出部より得た分画を減圧濃縮し、得られた残渣をイソプロピルアルコールにて洗浄後、ろ取し、標記化合物（248mg, 0.40mmol, 71%）を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.22 (3H, s), 2.56 (1H, t, J=5.6Hz), 3.80-3.84 (2H, m), 4.20 (2H, d, J=5

50

. 6 Hz) , 4.35 - 4.39 (2 H, m) , 5.02 (2 H, d, J = 7.1 Hz) , 5.95 (1 H, s) , 6.85 - 6.94 (1 H, m) , 7.21 - 7.31 (1 H, m) , 7.85 (1 H, d, J = 8.1 Hz) , 8.04 (1 H, s) , 8.26 (1 H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz) , 8.73 (1 H, t, J = 7.1 Hz) , 8.98 (1 H, d, J = 2.2 Hz) , 9.41 (1 H, s) .

I R (A T R ) c m <sup>-1</sup> : 3406 , 1749 , 1676 , 1523 , 1495 , 1333 , 1315 , 1146 , 1105 , 1076 .

A n a l . C a l c d f o r C <sub>25</sub>H <sub>21</sub>F <sub>6</sub>N <sub>3</sub>O <sub>7</sub>S : C , 48.31 ; H , 3.41 ; F , 18.34 ; N , 6.76 ; S , 5.16 . F o u n d : C , 48.32 ; H , 3.29 ; F , 18.60 ; N , 6.78 ; S , 5.24 .

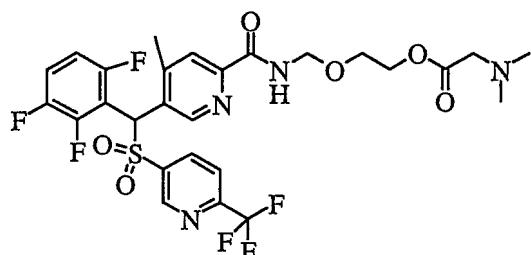
E S I - M S : 622.10392 (C a l c d f o r C <sub>25</sub>H <sub>22</sub>F <sub>6</sub>N <sub>3</sub>O <sub>7</sub>S : 622.10826) .

#### 【0634】

実施例145 : 2 - [ [ [ 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] カルボニル ] アミノ ] メトキシ ] エチル = N , N - ジメチルグリシナート

#### 【0635】

#### 【化180】



#### 【0636】

実施例138で得られたN - [ ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) メチル ] - 4 - メチル - 5 - [ [ [ 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] スルホニル ] ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロフェニル ) メチル ] ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 282 mg , 0.50 mmol ) のN , N - ジメチルホルムアミド ( 5 ml ) 溶液に、窒素雰囲気下、室温にてN , N - ジメチルグリシン ( 79.7 mg , 0.75 mmol ) 、N - [ 3 - ( ジメチルアミノ ) プロピル ] - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 144 mg , 0.75 mmol ) 、次いで4 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン ( 12.2 mg , 0.10 mmol ) を加えた。反応混合物を同温にて14時間攪拌した後、酢酸エチル及び水を加え、飽和重曹水にて洗浄した。有機層を再度、飽和重曹水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より得た分画を減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンにて洗浄後、減圧乾燥し、標記化合物 ( 202 mg , 0.31 mmol , 62 % ) を得た。

<sup>1</sup>H - N M R ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) : 2.22 ( 3 H, s) , 2.35 ( 6 H, s) , 3.22 ( 2 H, s) , 3.77 - 3.82 ( 2 H, m) , 4.27 - 4.32 ( 2 H, m) , 4.97 - 5.05 ( 2 H, m) , 5.95 ( 1 H, s) , 6.84 - 6.93 ( 1 H, m) , 7.21 - 7.31 ( 1 H, m) , 7.84 ( 1 H, d, J = 8.3 Hz) , 8.04 ( 1 H, s) , 8.25 ( 1 H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz) , 8.71 ( 1 H, t, J = 7.1 Hz) , 8.99 ( 1 H, d, J = 1.7 Hz) , 9.41 ( 1 H, s) .

E S I - M S : 649.15068 ( C a l c d f o r C <sub>27</sub>H <sub>27</sub>F <sub>6</sub>N <sub>4</sub>O <sub>6</sub>S : 649.15555 ) .

#### 【0637】

( 試験例1 ) アミロイド蛋白の產生・分泌を阻害する物質を同定するための細胞を用い

たスクリーニング系 化合物の アミロイド蛋白生成阻害活性は、ヒトグリオーマ細胞（H 4 細胞）にヒト野生型 アミロイド蛋白前駆体蛋白遺伝子である APP751 遺伝子を導入した E 3 5 細胞を用いて、培養液中に分泌される アミロイド蛋白（A）の量をサンドイッチ型の酵素結合免疫吸着（ELISA）法で定量することにより測定した。

#### 【0638】

すなわち、96穴プレートに播種した E 3 5 細胞を、非働化した 10% 牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地を培地として用い、5% の二酸化炭素で平衡に保たれた 37 のインキュベーター内で培養した。播種から 24 時間後に DMSO 溶液に溶解した被検化合物を添加した。被検化合物の DMSO 溶液は、培養液中の DMSO 濃度が 0.05% となるように、終濃度の 2000 倍の濃度に調製した。さらに 24 時間培養後、培養上清を回収し、これを A に対するモノクローナル抗体 25-1 を固相化した 96 穴 ELISA 用プレートに加え、4 度で 16-20 時間インキュベーションした。プレートをリン酸緩衝液（pH 7.4）で洗浄した後、ビオチン標識した、A に対するモノクローナル抗体 MA32-40 を加え、4 度で 2 時間静置した。プレートを再度リン酸緩衝液で洗浄した後、アルカリリフォスマターゼを結合したストレプトアビジンを加え、ビオチンにストレプトアビジンを結合させた後、リン酸緩衝液でプレートを洗浄した。ここにブルーフォス（Blue Phos：KPL 社）を添加し、適当な時間インキュベートした後、酸にて反応を停止し、各ウェルの吸光度を測定した。別途作成した検量線から培養上清に含まれる A 量を求め、化合物非添加の対照細胞と比較して A の産生が 50% 阻害される濃度（EC<sub>50</sub> 値）を算出した。なお、ELISA で使用した 25-1 抗体及び MA32-40 抗体は、それぞれ A 25-35 及び A 1-8 を抗原として定法に従って作製・選出した、それぞれの抗原を特異的に認識するハイブリドーマ細胞クローニング由来のマウスモノクローナル抗体である。  
10 20

#### 【0639】

細胞毒性発現濃度は以下の試験によって求めた。H 4 細胞を 96 穴ウェルプレート上でセミコンフルエントになるまで培養し、ここに被検化合物を添加してさらに培養を続けた。72 時間後にアラマーブルー（Alamar Blue；バイオソース（BIOSOURCE）社）を用いて発色させ、色素濃度を測定することにより生細胞数を求めた。生細胞数が化合物を添加していない対照細胞の 80% 以下となる濃度を細胞毒性発現濃度とした。EC<sub>50</sub> に対して細胞毒性発現濃度が乖離している化合物を アミロイド蛋白の産生を阻害する活性がある化合物と判定した。  
30

#### 【0640】

本発明の化合物（1）を上記アッセイ方法により評価した結果を表 1 に示す。EC<sub>50</sub> が 5 nM 以下の場合 ++++、5 ~ 50 nM の場合 +++、50 ~ 500 nM の場合 ++、500 nM ~ 5 μM の場合 + と表記した。

#### 【0641】

アミロイド蛋白の分泌抑制活性を有することが知られている対照化合物 LY ((N)-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチリル)-1-(L-アラニニル)-(S)-1-アミノ-3-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン) は、本明細書で引用した特許文献 3 ~ 5 に記載された方法により合成した。  
40

#### 【0642】

【表1】

実施例番号	Inhibitory Activity for Production of A <sub>β</sub> (EC <sub>50</sub> )
4	++++
5	++
9	++++
13	++++
14	++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++
19	+
21	+++
22	+
24	+++
28A	+
28B	+
30	++++
32	+++
36A	+++
36B	+
38	+++
39	++++
43	+++
47	+++
55	++
59	+++
63	++++
67	++++
71	+++
73	++++
74	++++
75	++++
76	+
77	+
78	+++
79	++
83	++++
84	++++
85	++++
94	++++
101	++++
105	++++
106	++++
117	++++
118	++++
120	++++
123	++++
124	+++
reference compound LY	+++

10

20

30

40

## 【0 6 4 3】

(試験例2) in vivoにおけるアミロイド蛋白生成阻害作用および免疫抑制作用評価

## (実験方法)

化合物(1)の一例として、実施例22、実施例85、実施例101、実施例106、実施例118に記載された化合物(それぞれ、上記式(1-1)、(1-2)、(1-3)

50

)、(1-4)及び(1-5)で示される化合物。以下、それぞれ化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)と記す。)または対照化合物LYを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、雄性SDラット(約5週齢)に単回経口投与した。溶媒対照群には0.5%メチルセルロース水溶液のみを投与した。投与3時間後に脳を摘出し、大脳を採取した。大脳を42%ギ酸水溶液でホモジナイズし、100,000×gで60分間遠心した。得られた上清を1M Trisで中和し、これらサンプル中のA濃度を試験例1に記載したサンドイッチELISA法を用いて測定した。また、化合物(1-1)～(1-5)又は対照化合物LYを7日間経口反復投与した雄性SDラットの病理組織学的及び血清学的な検査を行うことにより、これらの化合物の免疫抑制作用を評価した。

10

#### (結果)

化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)及び(1-5)について、統計学的に有意な脳内A量の低下を示す用量と免疫抑制作用を示す用量との間に充分な乖離が認められた。一方、対照化合物LYについては、薬効用量と毒性を示す用量との間に充分な差は認められなかった。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 07D 401/06 (2006.01)	C 07D 401/06	
A 61K 31/4545 (2006.01)	A 61K 31/4545	
A 61K 31/444 (2006.01)	A 61K 31/444	
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377	
C 07D 405/12 (2006.01)	C 07D 405/12	
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00	1 1 1
A 61P 25/28 (2006.01)	A 61P 25/28	

(72)発明者 宮内 智

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 窪田 秀樹

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 本木 佳代子

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 伊藤 昌之

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一三共株式会社内

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA06 BA16 BA18 BA39 BA57 BA58 BB02 CA02  
 CA06 CA21 CB04 CB07 DA06  
 4C063 AA01 BB04 BB08 CC12 CC76 DD10 DD12 EE01  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC73 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04  
 NA14 ZA16 ZB21 ZC41