

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-525406

(P2008-525406A)

(43) 公表日 平成20年7月17日 (2008.7.17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 213/75	4 C O 5 5
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12	4 C O 6 5
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12	4 C O 8 6
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 8 A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 177 頁) 最終頁に続く		

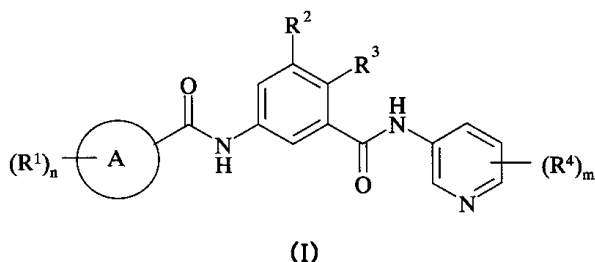
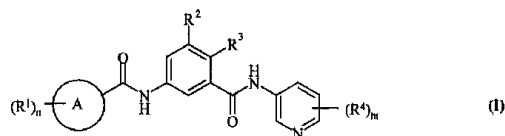
(21) 出願番号	特願2007-547642 (P2007-547642)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成17年12月22日 (2005.12.22)		アストラゼネカ アクチボラダ
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月21日 (2007.8.21)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/004986		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	W02006/067446	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成18年6月29日 (2006.6.29)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	60/639, 234	(74) 代理人	100140109
(32) 優先日	平成16年12月22日 (2004.12.22)		弁理士 小野 新次郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗がん剤として使用するためのピリジンカルボキサミド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、以下の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩に関する。

これは、B-Raf阻害活性を有するため、その抗がん活性のため有用であり、ヒトや動物を治療する方法において有用である。また、本発明は、前記化合物の製造方法、それらを含有する医薬組成物、および、ヒトなどの温血動物に抗がん効果を生じさせるために用いる薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

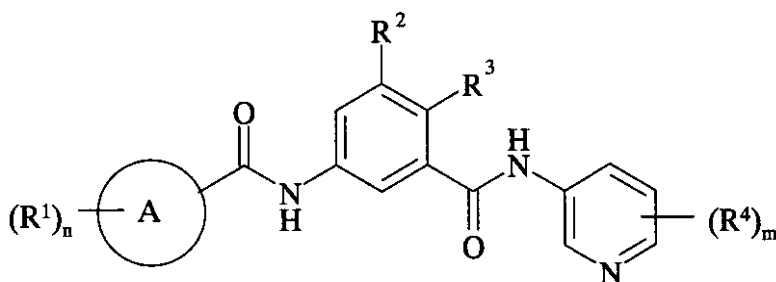


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 1】



(I)

[式中、

環Aは、フェニルまたは単環の5員または6員完全不飽和複素環であり；ここで、前記フェニルまたは複素環は、5員または6員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合して2環式環を形成してもよく；ここで、前記ヘテロシクリル環または複素環が-NH-部分を含む場合その窒素は R^5 から選択される基により置換されていてもよく；

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (aは、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(C_{1-6} アルコキシ)スルファモイル、N,N'-(C_{1-6} アルキル) $_2$ ウレイド、N',N'-(C_{1-6} アルキル) $_2$ ウレイド、N-(C_{1-6} アルキル)-N',N'-(C_{1-6} アルキル) $_2$ ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^6 -またはヘテロシクリル- R^7 -；ここで、 R^1 は、1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^9 から選択される基により置換されていてもよく；

nは0-4から選択され； R^1 の意味は同じであっても相違していてもよく；

R^2 は、以下から選択され：水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (aは、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{10} -またはヘテロシクリル- R^{11} -；ここで、 R^2 は、1以上の R^{12} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{13} から選択される基により置換されていてもよく；

R^3 は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、メトキシまたはヒドロキシメチルから選択され；

R^4 は、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6}

$_6$ アルキル $S(O)_a$ (a は、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{14} -またはヘテロシクリル- R^{15} -；ここで、 R^4 は、1以上の R^{16} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{17} から選択される基により置換されていてもよく；

m は0-4から選択され； R^4 の意味は同じであっても相違していてもよく；

R^8 および R^{12} は、独立して以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)- $N-(C_{1-6}$ アルコキシ)アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (a は、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{18} -またはヘテロシクリル- R^{19} -；ここで、 R^8 および R^{12} は、互いに独立して、1以上の R^{20} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{21} から選択される基により置換されていてもよく；

R^{16} は、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ (a は、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{22} -またはヘテロシクリル- R^{23} -；ここで、 R^{16} は、1以上の R^{24} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{25} から選択される基により置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は、独立して、直接結合、-O-、- $N(R^{26})$ -、-C(O)-、- $N(R^{27})C(O)$ -、-C(O) $N(R^{28})$ -、- $S(O)_s$ -、- $SO_2N(R^{29})$ -または- $N(R^{30})SO_2$ -から選択され；ここで、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} および R^{30} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、 s は0-2であり；

R^5 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{21} および R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルから選択され；

R^{20} および R^{24} は、独立して、以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N -メチル- N -エチルアミノ、アセチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N -エチルカルバモイル、 N,N -ジメチルカルバモイル、 N,N -ジエチルカルバモイル、 N -メチル- N -エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 N -メチルスルファモイル、 N -エチルスルファモイル、 N,N -ジメチルスルファモイル、 N,N -ジエチルスルファモイルまたは N -メチル- N -エチルスルファモイル]、

ただし、前記化合物は以下ではない：

N -[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N -[4-クロロ-3-({[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

10

20

30

40

50

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；
 N-{4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または
 N-[4-クロロ-3-({6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

【請求項2】

環Aが、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、2-オキソインドリニル、フラニル、1,3-チアゾリル、ピリミジニルおよびピロリルであり；前記ピラゾリル、インドリル、ピロリルは、 R^5 から選択される基により窒素上で置換されていてもよく； R^5 は、 C_{1-6} アルキルから選択される、

10

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

R^1 が、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (aは、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(C_{1-6} アルコキシ)スルファモイル、 $N',N'-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ ウレイド、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^6 -またはヘテロシクリル- R^7 -；ここで、 R^1 は、1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；

20

R^8 が、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (aは、0~2である)、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(C_{1-6} アルコキシ)アミノ、カルボシクリル- R^{18} -またはヘテロシクリル- R^{19} -； R^8 は、1以上の R^{20} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{21} から選択される基により置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^{18} および R^{19} が、独立して、直接結合、-O-、-S(O) $_s$ -または-N(R^{30})SO $_2$ -から選択され；ここで、 R^{30} は水素から選択され、sは2であり；

R^{21} が、 C_{1-6} アルキルから選択され；そして

30

R^{20} が、シアノまたはヒドロキシから選択される、

請求項1または請求項2のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

nが0-2から選択され； R^1 の意味が同じであっても相違していてもよい、請求項1~3のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

R^2 が水素である、請求項1~4のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

40

R^3 が、ハロ、メチルまたはメトキシから選択される、請求項1~5のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

R^4 が、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{14} -またはヘテロシクリル- R^{15} -；ここで、 R^4 は、1以上の R^{16} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{17} から選択される基により置換されていてもよく；

50

R^{16} が、以下から選択され：ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、カルボシクリル- R^{22} -またはヘテロシクリル- R^{23} -；ここで、 R^{16} は、1以上の R^{24} により炭素上で置換されていてもよく；前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{25} から選択される基により置換されていてもよく；

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{22} および R^{23} が、独立して、直接結合、 $-N(R^{26})$ -または $-C(O)N(R^{28})$ -から選択され；ここで、 R^{26} および R^{28} は水素であり；

R^{17} および R^{25} が、独立して、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコシカルボニルから選択され；さらに

R^{24} が、メチルまたはフェニルである、

請求項1～6のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

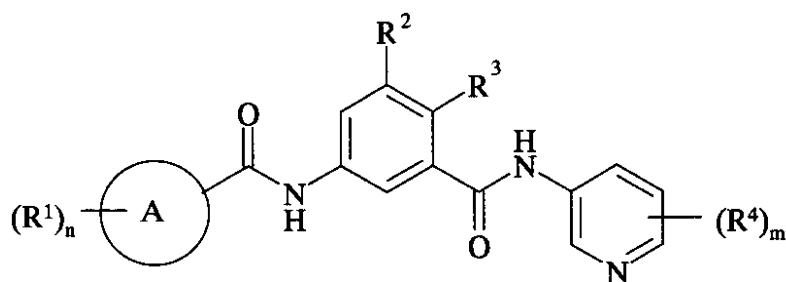
【請求項8】

m が0-2から選択され、 R^4 の意味が同じであっても相違していてもよい、請求項1～7のいずれかに記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項9】

以下の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化2】



(I)

[式中：

環Aは、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、1-メチルピラゾール-5-イル、1-*t*-ブチルピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、インドール-2-イル、1-メチルインドール-2-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、インドール-7-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル、イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-2-イル、イソオキサゾール-3-イル、ピロール-2-イル、ベンズイミダゾール-6-イル、1-メチル-2-オキシインドリン-5-イル、フラン-2-イル、1,3-チアゾール-5-イル、ピリミジン-4-イルまたは1-メチルピロール-2-イルであり；

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、メチル、トリフルオロメチル、1-シアノ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、 N,N -ジメチルアミノ、ジフルオロメチルチオ、 N,N -ジメチルスルファモイル、*t*-ブチル、メシル、シクロプロピルアミノスルホニル、アゼチジン-1-イルスルホニル、テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノスルホニル、 N -メチル- N -(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファモイル、メシルアミノ、モルホリノスルホニル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-エチルピペラジン-4-イルメチル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、モルホリノ、 N,N -ジメチルアミノメチル、3-メチル-3-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル、メチルチオメチル、メシルメチル、 N -(メチル)- N -(メトキシ)スルファモイル、2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、1,1-ジフルオロエチル、ピペリジン-1-イル、 N,N -ジエチルアミノ、 N' , N' -ジメチルウレイド、シクロプロピル、*t*-ブトキシカルボニルアミノ、ピリド-2-イル、フェノキシ、2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル、メシルメチル、1,3-チアゾール-2-イル、2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル、1-メチルシクロプロピル、1,1-

ジメチルプロパ-2-イン-1-イル、1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1-メチルエチル、1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル、N-(メチル)-N-(メトキシ)アミノメチル、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1-メチルエチル、4-メチルイミダゾール-1-イル、1-(シクロプロピル)-1-メチルエチル、2-メチル-3,4-ジヒドロキシブタ-2-イル、2-メチルブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルエチル、1-シアノエチル、2-シアノ-3-メチルブタ-2-イル、2-シアノブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-2-シアノプロパ-2-イルおよび2-シアノピロール-1-イルメチル；

nは、0-2から選択され；R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は、水素であり；

R³は、フルオロ、クロロ、メチルまたはメトキシから選択され；

R⁴は、以下から選択され：フルオロ、クロロ、プロモ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、メチル、エチル、メトキシ、メチルアミノ、イソプロピルアミノ、モルホリノ、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、2-(ヒドロキシ)エチルアミノ、2-(アミノ)エチルアミノ、3-(ピロリジン-1-イル)プロピルアミノ、N-メチルカルバモイル、アセチルアミノ、2-ヒドロキシアセチルアミノ、トリフルオロメチル、メシルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、3-メトキシプロパノイルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ、1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルアミノ、1-メチルピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、アセチル、N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、1,2-ジヒドロキシエチル、ピラゾール-5-イルアミノ、3-アミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル、3-メチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ジメチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、4-アミノブチルアミノ、ピロリジン-2-イルアミノ、3-メチルアミノプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ジメチルアミノプロピルアミノ、アミノメチル、ピペラジン-1-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチルアミノ、ピロリジン-3-イルメチルアミノ、ピペリジン-4-イルメチルアミノ、イミダゾール-2-イルメチルアミノ、メトキシメチル、N,N-ジメチルスルファモイル、ホルミルアミノ、モルホリノメチル、アミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル、シクロブチルアミノ、N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ、2-ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメチル、シクロプロピルアミノメチル、ピペリジン-1-イルメチル、メチルアミノメチル、ピロリジン-2-イルメトキシ、3-ジメチルアミノプロボキシ、メトキシカルボニル、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ、2-フェノキシアセチルアミノおよび1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル；

mは、0-2から選択され；R⁴の意味は同じであっても相違していてもよい]

ただし、前記化合物は以下ではない：

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または

N-{4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

【請求項10】

以下から選択される式 (I)

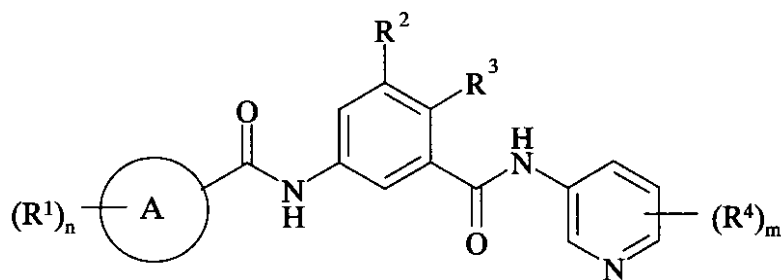
10

20

30

40

【化 3】



(I)

10

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド；

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-フルオロベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド；

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド；

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド；

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド；

20

N-(3-{[(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-4-メチルフェニル)-2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチンアミド；

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド；

N-(6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル-ベンズアミド；

N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド；および

N-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド。

30

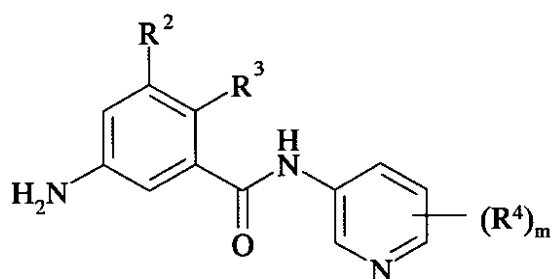
【請求項 11】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の製造方法であって、

特に規定しない限り可変基は請求項 1 に定めた通りであり、

(プロセス a) 式 (I I)

【化 4】

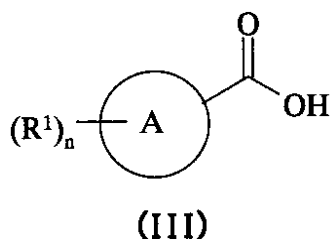


(II)

40

のアミンを、式 (I I I)

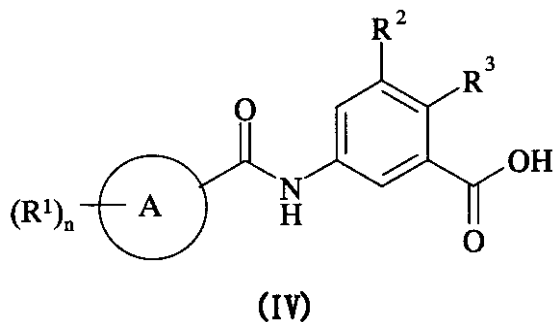
【化 5】



の酸またはその活性酸誘導体と反応させること；

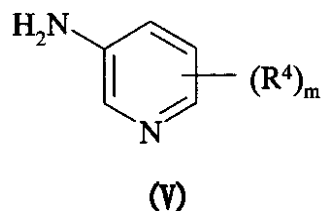
(プロセス b) 式 (I V) ；

【化 6】



の酸を、式 (V) ；

【化 7】



のアミンまたはその活性酸誘導体と反応させること；

および、その後、必要に応じて

(i) 式 (I) の化合物を他の式 (I) の化合物に変換し；

(i i) すべての保護基を除き；

(i i i) 薬学的に許容可能な塩を形成させること、
を含む、上記方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

薬剤として使用するための、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

ヒトなどの温血動物において B-Raf 阻害効果を生じさせるために使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 5】

ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるために使用するための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 1 0 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 6】

メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性

10

20

30

40

50

腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の治療において使用するための薬剤の製造における、請求項 1～10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 17】

治療の必要のあるヒトなどの温血動物において、B-Raf阻害効果を生じさせるための方法であって、

請求項 1～10 のいずれかに記載の有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 18】

治療の必要のあるヒトなどの温血動物において、抗がん効果を生じさせるための方法であって、

請求項 1～10 のいずれかに記載の有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 19】

治療の必要のあるヒトなどの温血動物において、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍を治療する方法であって、

有効量の請求項 1～10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる、上記方法。

【請求項 20】

請求項 1～10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含み、ヒトなどの温血動物において B-Raf阻害効果を生じさせるために使用するための医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1～10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含み、ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるために使用するための医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1～10 のいずれかに記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含み、

ヒトなどの温血動物における、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の治療において使用するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩であって、B-Raf阻害活性を有するため抗がん活性に有用であり、それゆえ、ヒトまたは動物体の治療方法において有用である上記化合物または塩に関する。また、本発明は、前記化合物の製造方法、前記化合物を含有する医薬組成物、および、ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるよう使用する薬剤の製造における前記化合物の使用に関する。

【0002】

Ras、Raf、MAPプロテインキナーゼ/細胞内シグナル調節キナーゼキナーゼ (MEK)、細胞内シグナル調節キナーゼ (ERK) の古典経路は、細胞増殖、細胞分化、細胞生存、細胞不死化および血管新生を始めとする細胞の状況に応じた種々の細胞機能のレギュレーションにおいて中心的な役割を果たす (「Biology of the Cell」、Peyssonnaud と Eychene, 2001, 93, 3-62 に概説される)。この経路において、Rafファミリーのメンバーは、Rasを有す

10

20

30

40

50

るグアノシン三リン酸 (GTP) に結合すると細胞膜に補充され、Rafタンパク質のリン酸化および活性化が生じる。次いで、活性化されたRafはMEKをリン酸化および活性化し、さらに、それがERKをリン酸化および活性化する。活性化されるとERKは細胞質から細胞核へと移動し、Elk-1やMycなどの転写因子のリン酸化や活性の調節が行われる。

【0003】

Ras/Raf/MEK/ERK経路は、不死化、増殖因子非依存性増殖、増殖阻害シグナルへの非感受性、侵入および転移の能力、血管形成への刺激およびアポトーシスの阻害などを誘導することにより腫瘍性表現形に寄与する、と報告されてきた。「Exp.Rev. Mol. Med.」(Kochら、2002年4月25日、<http://www.expertreviews.org/02004386h.htm>)に概説されている。実際、ERKのリン酸化は、すべてのヒト腫瘍において約30%多くなる(Hoshinoら、「Oncogene」、1999年、18、813-822)。これは、この経路の主要メンバーの過剰発現および/またはミューテーションの結果であろう。

【0004】

3つのRafセリン/スレオニンプロテインキナーゼのアイソフォーム(Raf-1/c-Raf、B-RafおよびA-Raf)が報告されている(MercerおよびPritchard、「Biochim. Biophys. Acta」2003、1653、25-40に概説)。これらの遺伝子は遺伝子重複により生じたと考えられている。3つのRaf遺伝子のすべては、神経組織におけるB-Rafや泌尿生殖組織におけるA-Rafがハイレベルに発現する組織の大部分において発現している。相同性の高いRafファミリーのメンバーは、重複するものの異なる生化学的活性や生物学的機能を有する(HagemannおよびRapp、「Expt. Cell Res.」、1999、253、34-46)。3つのRaf遺伝子すべての発現が、通常のマウスの発達に必要なが、c-RafとB-Rafの両方が妊娠の完了に必要な。B-Rafが-/-のマウスは、内皮細胞のアポトーシスが増加することに起因する血管出血によってE12.5で死亡する(Wojnowskiら、「Nature Genet.」1997、16、293-297)。報告によると、B-Rafは、発がん性Rasの主要なターゲットおよび細胞増殖に関する主要なアイソフォームである。体細胞のミスセンス変異の活性化がB-Rafについてのみ確認され、それは、悪性皮膚メラノーマにおいて66%の頻度で生じ(Daviesら、「Nature」2002、417、949-954)、幅広い範囲のヒトのがん(これに限定される訳ではないが、甲状腺乳頭腫瘍(Cohenら、「J. Natl. Cancer Inst.」2003、95、625-627)、胆管癌(Tannapfelら、「Gut」2003、52、706-712)、結腸癌および卵巣癌(Daviesら、「Nature」2002、417、949-954)が含まれる)に存在する。B-Rafのミューテーションが最も高頻度(80%)であるのは、第600位におけるグルタミン酸とバリンの置換である。これらのミューテーションによりB-Rafの基礎キナーゼ活性が高まり、Raf/MEK/ERKシグナル伝達と上流の増殖要因(ERKの構成的活性化を引き起こすRasや増殖因子受容体の活性化を含む)が切り離される。変異したB-Rafタンパク質は、NIH3T3細胞(Daviesら、「Nature」2002、417、949-954)およびメラニン細胞(Wellbrockら、「Cancer Res.」2004、64、2338-2342)においてトランスフォームし、また、メラノーマ細胞の生存およびトランスフォームに必須であることが示されている(Hingoraniら、「Cancer Res.」2003、63、5198-5202)。Raf/MEK/ERKのシグナル伝達系の重要な要素として、B-Rafは、この経路に依存する腫瘍を干渉する有望な点である。

【0005】

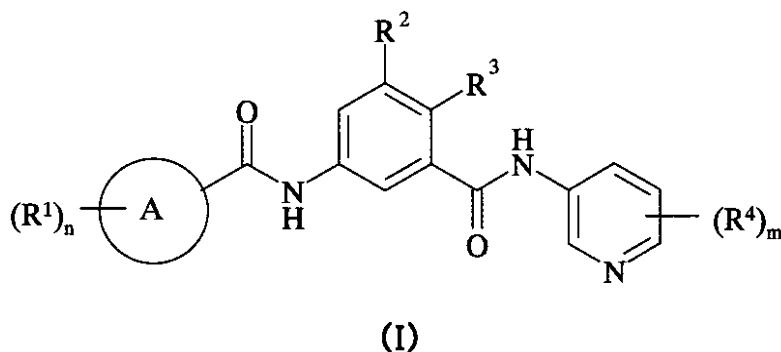
アストラゼネカ社の出願であるWO 00/55120には、サイトカイン(TNFなど、特にTNF α)および種々のインターロイキン(特にIL-1)の産生を阻害するある種のアミド誘導体が開示されている。驚くべきことに、本発明者らは、他のある種の新規なアミド誘導体が強力なB-Raf阻害剤であり、それゆえ、これらは腫瘍性疾患の治療に有用であると考えられることを見出した。

【0006】

このように、本発明は、以下の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供し：

【0007】

【化 1】



10

【0008】

〔式中、

環Aは、フェニルまたは単環の5員または6員完全不飽和複素環であり；ここで、前記フェニルまたは複素環は、5員または6員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合して2環式環を形成してもよく；ここで、前記ヘテロシクリル環または複素環が-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよく；

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、N-(C₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルコキシ)スルファモイル、N,N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド、N',N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド、N-(C₁₋₆アルキル)-N',N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R⁶-またはヘテロシクリル-R⁷-；ここで、R¹は、1以上のR⁸により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR⁹から選択される基により置換されていてもよく；

20

30

nは、0-4から選択され； R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は、以下から選択され：水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R¹⁰-またはヘテロシクリル-R¹¹-；ここで、R²は、1以上のR¹²により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR¹³から選択される基により置換されていてもよく；

40

R³は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、メトキシまたはヒドロキシメチルから選択され；

R⁴は、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ウレイド、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ

50

、カルボシクリル- R^{14} -またはヘテロシクリル- R^{15} -；ここで、 R^4 は1以上の R^{16} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{17} から選択される基により置換されていてもよく；

m は、0-4から選択され； R^4 の意味は同じであっても相違していてもよく；

R^8 および R^{12} は、独立して、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、N-(C_{1-6} アルキル)-N-(C_{1-6} アルコキシ)アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (a は、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{18} -またはヘテロシクリル- R^{19} -；ここで、 R^8 および R^{12} は、互いに独立して1以上の R^{20} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{21} から選択される基により置換されていてもよく；

R^{16} は、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、N-(C_{1-6} アルキル)アミノ、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキルS(O) $_a$ (a は、0~2である)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、N-(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル) $_2$ スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{22} -またはヘテロシクリル- R^{23} -；ここで、 R^{16} は、1以上の R^{24} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{25} から選択される基により置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{22} および R^{23} は、独立して、直接結合、-O-、-N(R^{26})-、-C(O)-、-N(R^{27})C(O)-、-C(O)N(R^{28})-、-S(O) $_s$ -、-SO $_2$ N(R^{29})-または-N(R^{30})SO $_2$ -から選択され；ここで、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} および R^{30} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルから選択され、 s は0-2であり；

R^5 、 R^9 、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{21} および R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、N,N-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルから選択され；

R^{20} および R^{24} は、独立して、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、フェニル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイル]

ただし、前記化合物は以下ではない：

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

10

20

30

40

50

N-[4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ)カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド;または
N-[4-クロロ-3-[(6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ}カルボニル]フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

【0009】

本発明のさらなる特徴によれば、以下の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される:

[式中、

環Aは、カルボシクリルまたはヘテロシクリルであり;ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよく;

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され:ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R⁶-またはヘテロシクリル-R⁷-;ここで、R¹は、1以上のR⁸により炭素上で置換されていてもよく;ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR⁹から選択される基により置換されていてもよく;

nは、0-4から選択され;ここで、R¹の意味は同じであっても相違していてもよく;

R²は、以下から選択され:水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R¹⁰-またはヘテロシクリル-R¹¹-;ここで、R²は、1以上のR¹²により炭素上で置換されていてもよく;ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR¹³から選択される基により置換されていてもよく;

R³は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、メチル、メトキシまたはヒドロキシメチルから選択され;

R⁴は、以下から選択され:ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R¹⁴-またはヘテロシクリル-R¹⁵-;ここで、R⁴は、1以上のR¹⁶により炭素上で置換されていてもよく;ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR¹⁷から選択される基により置換されていてもよく;

mは、0-4から選択され;ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよく;

R⁸およびR¹²は、独立して、以下から選択され:ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆ア

ルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R¹⁸-またはヘテロシクリル-R¹⁹-；ここで、R⁸およびR¹²は、互いに独立して、1以上のR²⁰により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR²¹から選択される基により置換されていてもよく；

R¹⁶は、以下から選択され：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R²²-またはヘテロシクリル-R²³-；ここで、R¹⁶は、1以上のR²⁴により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR²⁵から選択される基により置換されていてもよく；

R⁶、R⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁸、R¹⁹、R²²およびR²³は、独立して、直接結合、-O-、-N(R²⁶)-、-C(O)-、-N(R²⁷)C(O)-、-C(O)N(R²⁸)-、-S(O)_s-、-SO₂N(R²⁹)-または-N(R³⁰)SO₂-から選択され；ここで、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹およびR³⁰は、独立して、水素またはC₁₋₆アルキルから選択され、sは0-2であり；

R⁵、R⁹、R¹³、R¹⁷、R²¹およびR²⁵は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルカノイル、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイルおよびフェニルスルホニルから選択され；

R²⁰およびR²⁴は、独立して、以下から選択される：ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、アセチル、アセトキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシル、エチルスルホニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイルまたはN-メチル-N-エチルスルファモイル]

ただし、前記化合物は以下ではない：

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

【0010】

本明細書において、「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基と分岐鎖アルキル基の両方を含む。「プロピル」などの個々のアルキル基への言及は直鎖の場合に特定のであり、個々の分岐鎖アルキル基（イソプロピルなど）への言及は分岐鎖の場合のみを意味する。例えば、「C₁₋₆アルキル」には、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃アルキル、プロピル、イソプロピルおよびt-ブチルが含まれる。同様の用法が他の基にも適用され、例えば、「フェニルC₁

10

20

30

40

50

「₆-アルキル」には、フェニルC₁₋₄-アルキル、ベンジル、1-フェニルエチルおよび2-フェニルエチルが含まれる。「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【0011】

任意の置換基が「1以上の」基から選ばれる場合、当然のことながら、この定義には、1つの具体的な基からすべての置換基が選ばれる場合と、2以上の具体的な基から置換基が選ばれる場合とが含まれる。

【0012】

環Aは、「単環の5員または6員完全不飽和複素環」であってよい。「単環の5員または6員完全不飽和複素環」とは、完全不飽和の、5または6原子を含む単環であり、それら原子の少なくとも1つの原子は窒素、硫黄または酸素から選択され、特記しない限り結合する炭素または窒素であってもよく、ここで、-CH₂-基は-C(O)-により置換されていてもよく、環の硫黄原子は酸化されてSオキシドを形成してもよい。「単環の5員または6員完全不飽和複素環」の例は、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、イソキサゾリル、フラニル、1,3-チアゾリル、ピリミジニルおよびピロリルである。

【0013】

また、環Aは、フェニルまたは単環の5員または6員完全不飽和複素環であってよく、「ここで、前記フェニルまたは複素環は、5員または6員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルと縮合して2環式環を形成してもよい」。ここで、前記2環式環は、8、9または10原子を含む2環式環であり、そのうち少なくとも1つの原子は窒素、硫黄または酸素から選択され、特記しない限り結合する炭素または窒素であってもよく、ここで、-CH₂-基は-C(O)-により置換されていてもよく、環の硫黄原子は酸化されてSオキシドを形成してもよい。このような2環式環の例としては、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンズイミダゾリルおよび2-オキシインドリニルが挙げられる。

【0014】

「ヘテロシクリル」は、飽和、部分飽和または不飽和の、4-12原子を含む単環式または2環式環であり、そのうち少なくとも1つの原子は窒素、硫黄または酸素から選択され、特記しない限り結合する炭素または窒素であってもよく、ここで、-CH₂-基は-C(O)-により置換されていてもよく、環の硫黄原子は酸化されてSオキシドを形成してもよい。「ヘテロシクリル」という用語の例あるいは好適な意味は、モルホリノ、ピペリジル、ピリジル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、インドリル、キノリル、チエニル、1,3-ベンゾジオキサニル、チアジアゾリル、ペラジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、チオモルホリノ、ピロリニル、ホモペラジニル、3,5-ジオキサピペリジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソキサゾリル、N-メチルピロリル、4-ピリドン、1-イソキノロン、2-ピロリドン、4-チアゾリドン、ピリジン-N-オキシドおよびキノリン-N-オキシドである。「ヘテロシクリル」という用語の具体例は、ピラゾリルである。本発明の1つの観点において、「ヘテロシクリル」は、飽和、部分飽和または不飽和の、5または6原子を含む単環式環であり、原子のうち少なくとも1つの原子が、窒素、硫黄または酸素から選択され、特記しない限り結合する炭素または窒素であってもよく、-CH₂-基は-C(O)-により置換されていてもよく、環の硫黄原子は酸化されてSオキシドを形成してもよい。

【0015】

「カルボシクリル」は、飽和、部分飽和または不飽和の、単環式または2環式の炭素環であり3-12原子を含み；ここで、-CH₂-基は-C(O)-により置換されていてもよい。特定的には、「カルボシクリル」は、5または6原子を含む単環式環または9または10原子を含む2環式環である。「カルボシクリル」の好適な意味としては、シクロプロピル、シクロブチル、1-オキシシクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、テトラリニル、インダニルまたは1-オキシインダニルが挙げられる。「カルボシクリル」の具体例はフェニルである。

【0016】

「C₁₋₆アルカノイルオキシ」の例は、アセトキシである。「C₁₋₆アルコキシカルボニル」の例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルおよびt-ブトキシカルボニルが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシおよびプロポキシが挙げられる。「C₁₋₆アルカノイルアミノ」の例としては、ホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオニルアミノが挙げられる。「C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)」の例としては、メチルチオ、エチルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、メシルおよびエチルスルホニルが挙げられる。「C₁₋₆アルカノイル」の例としては、プロピオニルおよびアセチルが挙げられる。「N-(C₁₋₆アルキル)アミノ」の例としては、メチルアミノおよびエチルアミノが挙げられる。「N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ」の例としては、ジ-N-メチルアミノ、ジ-(N-エチル)アミノおよびN-エチル-N-メチルアミノが挙げられる。「C₂₋₆アルケニル」の例は、ビニル、アリルおよび1-プロペニルである。「C₂₋₆アルキニル」の例は、エチニル、1-プロピニルおよび2-プロピニルである。「N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル」の例は、N-(メチル)スルファモイルおよびN-(エチル)スルファモイルである。「N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル」の例は、N,N-(ジメチル)スルファモイルおよびN-(メチル)-N-(エチル)スルファモイルである。「N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル」の例は、N-(C₁₋₄アルキル)カルバモイル、メチルアミノカルボニルおよびエチルアミノカルボニルである。「N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル」の例は、N,N-(C₁₋₄アルキル)₂カルバモイル、ジメチルアミノカルボニルおよびメチルエチルアミノカルボニルである。「C₁₋₆アルキルスルホニル」の例は、メシル、エチルスルホニルおよびイソプロピルスルホニルである。「C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ」の例は、メシルアミノ、エチルスルホニルアミノおよびイソプロピルスルホニルアミノである。「C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ」の例は、メトキシカルボニルアミノおよびt-ブトキシカルボニルアミノである。「N-(C₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルコキシ)スルファモイル」の例は、N-(メチル)-N-(メトキシ)スルファモイルおよびN-(エチル)-N-(プロポキシ)スルファモイルである。「N,N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド」の例は、N,N'-ジメチルウレイドおよびN-メチル-N'-プロピルウレイドである。「N',N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド」の例は、N',N'-ジエチルウレイドおよびN'-メチル-N'-プロピルウレイドである。「N-(C₁₋₆アルキル)-N',N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド」の例は、N-(メチル)-N'-エチル-N'-イソプロピルウレイドおよびN-エチル-N',N'-ジエチルウレイドである。「N-(C₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルコキシ)アミノ」の例は、N-(メチル)-N-(プロポキシ)アミノおよびN-メチル-N-メトキシアミノである。

【0017】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩は、例えば、十分に塩基性の本発明の化合物の酸付加塩であり、例えば、無機または有機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸またはマレイン酸）との酸付加塩が例示される。さらに、十分に酸性である本発明の化合物の好適な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩）、アンモニウム塩または生体的に受容可能なカチオンを生じる有機塩基との塩（例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩）である。

【0018】

式(I)の化合物の一部は、キラル中心および／または幾何異性中心(E-およびZ-異性体)を有してよく、当然ながら、本発明には、B-Raf阻害活性を有するすべての光学異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体が包含される。さらに、本発明は、B-Raf阻害活性を有する式(I)の化合物のあらゆるすべての互変異性体に関する。

【0019】

また、当然であるが、式(I)のある化合物は溶媒和していない形態と同様、溶媒和した形態（例えば、水和形など）で存在することができる。当然であるが、本発明は、B-Raf阻害活性を有するすべての溶媒和形を包含する。

10

20

30

40

50

【0020】

可変基の具体的な意味は以下のとおりである。このような意味は、定義、特許請求の範囲、上記あるいは下記の態様において適切な箇所で行われる。

環Aは、単環の5員または6員完全不飽和複素環であり、複素環が-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよい。

【0021】

環Aは、5員または6員のカルボシクリルまたはヘテロシクリルに縮合したフェニルであり2環式環を形成し；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよい。

【0022】

環Aは、5員または6員のカルボシクリルまたはヘテロシクリル縮合した複素環であり2環式環を形成し；ここで、前記ヘテロシクリル環または複素環が-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよい。

【0023】

環Aは、カルボシクリルである。

環Aは、フェニルである。

環Aは、ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR⁵から選択される基により置換されていてもよい。

【0024】

環Aは、ピリジルである。

環Aは、ピラゾリルであり、前記ピラゾリルはR⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよい。

【0025】

環Aは、チエニルである。

環Aは、イミダゾ[1,2-a]ピリジニルである。

環Aは、インドリルである。

【0026】

環Aは、2,3-ジヒドロベンゾフラニルである。

環Aは、イソキサゾリルである。

環Aは、ベンズイミダゾリルである。

【0027】

環Aは、2-オキシインドリニルである。

環Aは、フラニルである。

環Aは、1,3-チアゾリルである。

【0028】

環Aは、ピリミジニルである。

環Aは、ピロリルである。

環Aは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、2-オキシインドリニル、フラニル、1,3-チアゾリル、ピリミジニルおよびピロリルであり；ここで、前記ピラゾリル、インドリル、ピロリルは、R⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；ここで、R⁵はC₁₋₆アルキルから選択される。

【0029】

環Aは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニルおよびイミダゾ[1,2-a]ピリジニルであり；ここで、前記ピラゾリルは、R⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；R⁵はC₁₋₆アルキルである。

【0030】

環Aは、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、1-メチルピラゾール-5-イル、1-t-ブチルピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、インドール-2-イル、1-メチルインドール-2-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インド

10

20

30

40

50

ール-6-イル、インドール-7-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イソオキサゾール-3-イル、ピロール-2-イル、ベンズイミダゾール-6-イル、1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル、フラン-2-イル、1,3-チアゾール-5-イル、ピリミジン-4-イルおよび1-メチルピロール-2-イルである。

【0031】

環Aは、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、1-メチルピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジニルである。

【0032】

環Aは、ピリジルではない。

10

環Aは、ピリド-4-イルではない。

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ (a は、0~2である)、 $C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ$ 、 $N-(C_{1-6}アルキル)スルファモイル$ 、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2スルファモイル$ 、 $N-(C_{1-6}アルキル)-N-(C_{1-6}アルコキシ)スルファモイル$ 、 $N',N'-(C_{1-6}アルキル)_2ウレイド$ 、 $C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ$ 、カルボシクリル- R^6 -またはヘテロシクリル- R^7 -；ここで、 R^1 は1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；

R^8 は、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2カルバモイル$ 、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ (a は、0~2である)、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2スルファモイル$ 、 $N-(C_{1-6}アルキル)-N-(C_{1-6}アルコキシ)アミノ$ 、カルボシクリル- R^{18} -またはヘテロシクリル- R^{19} -；ここで、 R^8 は1以上の R^{20} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{21} から選択される基により置換されていてもよく；

20

R^6 、 R^7 、 R^{18} および R^{19} は、独立して、直接結合、-O-、-S(O)_s-または-N(R^{30})SO₂-から選択され； R^{30} は水素から選択され、sは2であり；

R^{21} は、 C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{20} は、シアノまたはヒドロキシから選択される。

【0033】

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2$ アミノ、 $C_{1-6}アルキルS(O)_a$ (a は、0~2である)、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2スルファモイル$ 、 $C_{1-6}アルキルスルホニルアミノ$ 、カルボシクリル- R^6 -またはヘテロシクリル- R^7 -；ここで、 R^1 は1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；

30

R^8 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $N,N-(C_{1-6}アルキル)_2$ アミノまたはヘテロシクリル- R^{19} -から選択され；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{21} から選択される基により置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 および R^{19} は、独立して、直接結合、-S(O)_s-または-N(R^{30})SO₂-から選択され；ここで、 R^{30} は水素であり、sは0-2であり；

R^{21} は C_{1-6} アルキルである。

40

【0034】

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、メチル、エチル、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、2-メチルブタ-2-イル、3-メチルブタ-2-イル、1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル、1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、 N,N -ジメチルアミノ、 N,N -ジエチルアミノ、メチルチオ、メシル、t-ブトキシカルボニルアミノ、N-メチルスルファモイル、N-メチル-N-プロピルスルファモイル、 N,N -ジメチルスルファモイル、N-(メチル)-N-(メトキシ)スルファモイル、 N',N' -ジメチルウレイド、メシルアミノ、シクロプロピル- R^6 -、フェニル- R^6 -、モルホリノ- R^7 -、イミダゾリル- R^7 -

50

、1,3-チアゾリル- R^7 -、ピリジル- R^7 -、ピペリジニル- R^7 -またはアゼチジニル- R^7 -；ここで、 R^1 は1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；

R^8 は、以下から選択され：フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、メチル、メトキシ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メシル、N,N-ジメチルスルファモイル、N-(メチル)-N-(メトキシ)スルファモイル、シクロプロピル- R^{18} -、ピペラジニル- R^{19} -、ピロリル- R^{19} -またはテトラヒドロフリル- R^{19} -；ここで、 R^8 は1以上の R^{20} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ピペラジニルは R^{21} から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 、 R^{18} および R^{19} は、独立して、直接結合、-O-、-S(O)_s-または-N(R^{30})SO₂-から選択され；ここで、 R^{30} は水素から選択され、sは2であり；

R^{21} は、メチルまたはエチルから選択され；

R^{20} は、シアノまたはヒドロキシから選択される。

【0035】

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチル、イソプロピル、t-ブチル、3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、メトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ジメチルアミノ、メチルチオ、メシル、N,N-ジメチルスルファモイル、メシルアミノ、シクロプロピル- R^6 -またはアゼチジン-1-イル- R^7 -；ここで、 R^1 は1以上の R^8 により炭素上で置換されていてもよく；

R^8 は、フルオロ、シアノ、ヒドロキシ、ジメチルアミノまたはピペラジン-1-イル- R^{19} -から選択され；ここで、前記ピペラジニルは R^{21} から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

R^6 、 R^7 および R^{19} は、独立して、直接結合、-S(O)_s-または-N(R^{30})SO₂-から選択され；ここで、 R^{30} は水素であり、sは2であり；

R^{21} は、メチルまたはエチルである。

【0036】

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択される：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、メチル、トリフルオロメチル、1-シアノ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、N,N-ジメチルアミノ、ジフルオロメチルチオ、N,N-ジメチルスルファモイル、t-ブチル、メシル、シクロプロピルアミノスルホニル、アゼチジン-1-イルスルホニル、テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノスルホニル、N-メチル-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファモイル、メシルアミノ、モルホリノスルホニル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-エチルピペラジン-4-イルメチル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、モルホリノ、N,N-ジメチルアミノメチル、3-メチル-3-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル、メチルチオメチル、メシルメチル、N-(メチル)-N-(メトキシ)スルファモイル、2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、1,1-ジフルオロエチル、ピペリジン-1-イル、N,N-ジエチルアミノ、N',N'-ジメチルウレイド、シクロプロピル、t-ブトキシカルボニルアミノ、ピリド-2-イル、フェノキシ、2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル、メシルメチル、1,3-チアゾール-2-イル、2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル、1-メチルシクロプロピル、1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル、1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1-メチルエチル、1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル、N-(メチル)-N-(メトキシ)アミノメチル、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1-メチルエチル、4-メチルイミダゾール-1-イル、1-(シクロプロピル)-1-メチルエチル、2-メチル-3,4-ジヒドロキシブタ-2-イル、2-メチルブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルエチル、1-シアノエチル、2-シアノ-3-メチルブタ-2-イル、2-シアノブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-2-シアノプロパ-2-イルおよび2-シアノピロール-1-イルメチル。

【0037】

R^1 は、炭素上の置換基であり、以下から選択される：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨー

10

20

30

40

50

ド、シアノ、メチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノメチル、1-メチル-1-シアノエチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、メトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ジメチルアミノ、ジフルオロメチルチオ、*N,N*-ジメチルスルファモイル、メシル、シクロプロピルアミノスルホニル、アゼチジン-1-イルスルホニルまたはメシルアミノ。

【0038】

R^1 は、炭素上の置換基であり、1-メチル-1-シアノエチルから選択される。

R^1 は、炭素上の置換基であり、トリフルオロメチルから選択される。

n は、0-2から選択され；ここで、 R^1 の意味は同じであっても相違していてもよい。

10

【0039】

n は、0である。

n は、1である。

n は、2であり；ここで、 R^1 の意味は同じであっても相違していてもよい。

【0040】

R^2 は、水素である。

R^3 は、ハロ、メチルまたはメトキシから選択される。

R^3 は、ハロまたはメチルから選択される。

【0041】

R^3 は、フルオロ、クロロ、メチルまたはメトキシから選択される。

20

R^3 は、フルオロ、クロロまたはメチルから選択される。

R^3 は、フルオロである。

【0042】

R^3 は、クロロである。

R^3 は、メチルである。

R^3 は、メトキシである。

【0043】

R^3 は、クロロではない。

R^4 は、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、*N*-(C_{1-6} アルキル)アミノ、*N,N*-(C_{1-6} アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、*N*-(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、*N,N*-(C_{1-6} アルキル)₂スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル- R^{14} -またはヘテロシクリル- R^{15} -；ここで、 R^4 は1以上の R^{16} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{17} から選択される基により置換されていてもよく；

30

R^{16} は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-6} アルコキシ、*N*-(C_{1-6} アルキル)アミノ、*N,N*-(C_{1-6} アルキル)₂アミノ、カルボシクリル- R^{22} -またはヘテロシクリル- R^{23} -から選択され；ここで、 R^{16} は1以上の R^{24} により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素は R^{25} から選択される基により置換されていてもよく；

40

R^{14} 、 R^{15} 、 R^{22} および R^{23} は、独立して、直接結合、- $N(R^{26})$ -または- $C(O)N(R^{28})$ -から選択され；ここで、 R^{26} および R^{28} は水素であり；

R^{17} および R^{25} は、独立して、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選択され；

R^{24} は、メチルまたはフェニルである。

【0044】

R^4 は、以下から選択され：ハロ、シアノ、アミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、*N*-(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、*N*-(C_{1-6} アルキル)カルバモイルまたはヘテロシクリル- R^{15} -；ここで、 R^{15} は直接結合である。

【0045】

50

R⁴は、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、メチル、エチル、プロピル、プロパ-1-イニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、アセチル、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、N-メチルカルバモイル、メトキシカルボニル、N,N-ジメチルスルファモイル、メシルアミノ、シクロプロピル-R¹⁴-、シクロブチル-R¹⁴-、ピペラジニル-R¹⁵-、ピロリル-R¹⁵-、ピロリジニル-R¹⁵-、ピラゾリル-R¹⁵-またはモルホリノ-R¹⁵-；ここで、R⁴は1以上のR¹⁶により炭素上で置換されていてもよく；前記ピペラジニルまたはピロリジニルは、R¹⁷から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

10

R¹⁶は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、メトキシ、メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、シクロプロピル-R²²-、1,3-ジオキサニル-R²³-、イミダゾリル-R²³-、モルホリノ-R²³-、ピペラジニル-R²³-、ピペリジニル-R²³-またはピロリジニル-R²³-から選択され；ここで、R¹⁶は1以上のR²⁴により炭素上で置換されていてもよく；前記ピペラジニルまたはピロリジニルは、R²⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

R¹⁴、R¹⁵、R²²およびR²³は、独立して、直接結合、-N(R²⁶)-または-C(O)N(R²⁸)-から選択され；ここで、R²⁶およびR²⁸は水素であり；

R¹⁷およびR²⁵は、独立して、メチルおよびt-ブトキシカルボニルから選択され；

R²⁴は、メチルまたはフェニルである。

20

【0046】

R⁴は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチル、メトキシ、メチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイルまたはモルホリノから選択される。

R⁴は、以下から選択される：フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、メチル、エチル、メトキシ、メチルアミノ、イソプロピルアミノ、モルホリノ、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、2-(ヒドロキシ)エチルアミノ、2-(アミノ)エチルアミノ、3-(ピロリジン-1-イル)プロピルアミノ、N-メチルカルバモイル、アセチルアミノ、2-ヒドロキシアセチルアミノ、トリフルオロメチル、メシルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、3-メトキシプロパノイルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ、1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルアミノ、1-メチルピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、アセチル、N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、1,2-ジヒドロキシエチル、ピラゾール-5-イルアミノ、3-アミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル、3-メチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ジメチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、4-アミノブチルアミノ、ピロリジン-2-イルアミノ、3-メチルアミノプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ジメチルアミノプロピルアミノ、アミノメチル、ピペラジン-1-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチルアミノ、ピロリジン-3-イルメチルアミノ、ピペリジン-4-イルメチルアミノ、イミダゾール-2-イルメチルアミノ、メトキシメチル、N,N-ジメチルスルファモイル、ホルミルアミノ、モルホリノメチル、アミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル、シクロブチルアミノ、N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ、2-ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメチル、シクロプロピルアミノメチル、ピペリジン-1-イルメチル、メチルアミノメチル、ピロリジン-2-イルメトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、メトキシカルボニル、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ、2-フェノキシアセチルアミノおよび1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル。

30

40

【0047】

mは、0-2から選択され；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよい。

50

mは、0である。

mは、1である。

【0048】

mは、2であり；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよい。

したがって、本発明のさらなる観点において、上記式（I）

[式中、

環Aは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、2-オキソインドリニル、フラニル、1,3-チアゾリル、ピリミジニルおよびピロリルであり；ここで、前記ピラゾリル、インドリル、ピロリルは、R⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルキルS(O)_a（aは、0~2である）、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、N-(C₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルコキシ)スルファモイル、N',N'-(C₁₋₆アルキル)₂ウレイド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R⁶-またはヘテロシクリル-R⁷-；ここで、R¹は、1以上のR⁸により炭素上で置換されていてもよく；

nは、0-2から選択され；ここで、R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は、水素であり；

R³は、ハロ、メチルまたはメトキシから選択され；

R⁴は、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルカノイル、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R¹⁴-またはヘテロシクリル-R¹⁵-；ここで、R⁴は1以上のR¹⁶により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR¹⁷から選択される基により置換されていてもよく；

R⁵は、C₁₋₆アルキルから選択され；

mは、0-2から選択され；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよく；

R⁶、R⁷、R¹⁸およびR¹⁹は、独立して、直接結合、-O-、-S(O)_s-または-N(R³⁰)SO₂-から選択され；ここで、R³⁰は水素から選択され、sは2であり；

R⁸は、以下から選択され：ハロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_a（aは、0~2である）、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、N-(C₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルコキシ)アミノ、カルボシクリル-R¹⁸-またはヘテロシクリル-R¹⁹-；ここで、R⁸は1以上のR²⁰により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR²¹から選択される基により置換されていてもよく；

R¹⁴、R¹⁵、R²²およびR²³は、独立して、直接結合、-N(R²⁶)-または-C(O)N(R²⁸)-から選択され；ここで、R²⁶およびR²⁸は水素であり；

R¹⁶は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₆アルコキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、カルボシクリル-R²²-またはヘテロシクリル-R²³-から選択され；ここで、R¹⁶は1以上のR²⁴により炭素上で置換されていてもよく；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR²⁵から選択される基により置換されていてもよく；

R¹⁷およびR²⁵は、独立して、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから選択され；

R²¹は、C₁₋₆アルキルから選択され；

R²⁰は、シアノまたはヒドロキシから選択され；

R²⁴は、メチルまたはフェニルである]

10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供され、

ただし、前記化合物は以下ではない：

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

10

【0049】

したがって、本発明のさらなる観点において、上記式 (I)

[式中、

環Aは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、チエニル、インドリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニルおよびイミダゾ[1,2-a]ピリジニルであり；ここで、前記ピラゾリルはR⁵から選択される基により窒素上で置換されていてもよく；

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルキルS(O)_a (aは、0~2である)、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、カルボシクリル-R⁶-またはヘテロシクリル-R⁷-；ここで、R¹は1以上のR⁸により炭素上で置換されていてもよく；

20

nが、0-2から選択され；ここで、R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は水素であり；

R³は、ハロまたはメチルから選択され；

R⁴は、ハロ、シアノ、アミノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイルまたはヘテロシクリル-R¹⁵-から選択され；

mが、0-2から選択され；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよく；

30

R⁵が、C₁₋₆アルキルであり；

R⁶、R⁷およびR¹⁹は、独立して、直接結合、-S(O)_s-または-N(R³⁰)SO₂-から選択され；ここで、R³⁰は水素であり、sは0-2であり；

R⁸が、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂アミノまたはヘテロシクリル-R¹⁹-から選択され；ここで、前記ヘテロシクリルが-NH-部分を含む場合その窒素はR²¹から選択される基により置換されていてもよく；

R¹⁵が、直接結合であり；

R²¹が、C₁₋₆アルキルである]

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供され、

ただし、前記化合物は以下ではない：

40

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または

N-[4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ]カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。

【0050】

したがって、本発明のさらなる観点において、上記式 (I)

[式中、

環Aは、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、1-メチルピラゾール-5-イル、1-t-ブチルピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、インドール-2-イル、1-メチルインドール-2-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インド

50

ール-6-イル、インドール-7-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル、イソオキサゾール-3-イル、ピロール-2-イル、ベンズイミダゾール-6-イル、1-メチル-2-オキソインドリン-5-イル、フラン-2-イル、1,3-チアゾール-5-イル、ピリミジン-4-イルおよび 1-メチルピロール-2-イルであり；

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、スルファモイル、メチル、トリフルオロメチル、1-シアノ-1-メチルエチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、N,N-ジメチルアミノ、ジフルオロメチルチオ、N,N-ジメチルスルファモイル、t-ブチル、メシル、シクロプロピルアミノスルホニル、アゼチジン-1-イルスルホニル、テトラヒドロフラン-2-イルメチルアミノスルホニル、N-メチル-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)スルファモイル、メシルアミノ、モルホリノスルホニル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-エチルピペラジン-4-イルメチル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、モルホリノ、N,N-ジメチルアミノメチル、3-メチル-3-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル、メチルチオメチル、メシルメチル、N-(メチル)-N-(メトキシ)スルファモイル、2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イルスルホニル、1,1-ジフルオロエチル、ピペリジン-1-イル、N,N-ジエチルアミノ、N',N'-ジメチルウレイド、シクロプロピル、t-ブトキシカルボニルアミノ、ピリド-2-イル、フェノキシ、2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル、メシルメチル、1,3-チアゾール-2-イル、2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル、1-メチルシクロプロピル、1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル、1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1-メチルエチル、1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル、N-(メチル)-N-(メトキシ)アミノメチル、1-(N,N-ジメチルカルバモイル)-1-メチルエチル、4-メチルイミダゾール-1-イル、1-(シクロプロピル)-1-メチルエチル、2-メチル-3,4-ジヒドロキシブタ-2-イル、2-メチルブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-1-シクロプロピルエチル、1-シアノエチル、2-シアノ-3-メチルブタ-2-イル、2-シアノブタ-2-イル、1-ヒドロキシ-2-シアノプロパ-2-イルおよび 2-シアノピロール-1-イルメチル；

nは、0-2から選択され；ここで、R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は、水素であり；

R³は、フルオロ、クロロ、メチルまたはメトキシから選択され；

R⁴は、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、ウレイド、メチル、エチル、メトキシ、メチルアミノ、イソプロピルアミノ、モルホリノ、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、2-(ヒドロキシ)エチルアミノ、2-(アミノ)エチルアミノ、3-(ピロリジン-1-イル)プロピルアミノ、N-メチルカルバモイル、アセチルアミノ、2-ヒドロキシアセチルアミノ、トリフルオロメチル、メシルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、3-メトキシプロパノイルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルアミノ、2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ、1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルアミノ、1-メチルピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、アセチル、N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノ、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ、ジメチルアミノ、ヒドロキシメチル、1,2-ジヒドロキシエチル、ピラゾール-5-イルアミノ、3-アミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル、3-メチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、3-ジメチルアミノプロパ-1-イン-1-イル、4-アミノブチルアミノ、ピロリジン-2-イルアミノ、3-メチルアミノプロピル、3-ジメチルアミノプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ジメチルアミノプロピルアミノ、アミノメチル、ピペラジン-1-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチルアミノ、ピロリジン-3-イルメチルアミノ、ピペリジン-4-イルメチルアミノ、イミダゾール-2-イルメチルアミノ、メトキシメチル、N,N-ジメチルスルファモイル、ホルミルアミノ、モルホリノメチル、アミノメチル、2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ、ピロール-1-イル、ピロール-2-イル、ピロリジン-2-イル、イミダゾール-4-イル、シクロブチルアミノ、N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ、2-ジメチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメチル、シクロプロピルアミノメチル、ピペリジン-1-イルメチル、

メチルアミノメチル、ピロリジン-2-イルメトキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ、メトキシカルボニル、1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ、1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イルメトキシ、2-フェノキシアセチルアミノおよび1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル；

mは、0-2から選択され；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよい]の化合物またはその薬学的に許容可能な塩であり、

ただし、前記化合物は以下ではない：

N-[4-クロロ-3-({[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)フェニル]-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；

N-{4-クロロ-3-[(6-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド；または
N-{4-クロロ-3-[(6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}アミノ}カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド。 10

【0051】

したがって、本発明のさらなる観点において、式 (I)

[式中、

環Aは、フェニル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、1-メチルピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジニルであり；

R¹は、炭素上の置換基であり、以下から選択され：フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、ジメチルアミノメチル、1-メチル-1-シアノエチル、4-メチルピペラジン-1-イルメチル、4-エチルピペラジン-1-イルメチル、3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル、3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル、メトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、ジメチルアミノ、ジフルオロメチルチオ、N,N-ジメチルスルファモイル、メシル、シクロプロピルアミノスルホニル、アゼチジン-1-イルスルホニルまたはメシルアミノ； 20

nは、0-2から選択され；ここで、R¹の意味は同じであっても相違していてもよく；

R²は、水素であり；

R³は、フルオロ、クロロまたはメチルから選択され；

R⁴は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アミノ、メチル、メトキシ、メチルアミノ、アセチルアミノ、N-メチルカルバモイルまたはモルホリノから選択され； 30

mは、0-2から選択され；ここで、R⁴の意味は同じであっても相違していてもよい]の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0052】

本発明の他の観点において、好適な本発明の化合物は、いずれかの実施例の化合物またはその薬学的に許容可能な塩である。

本発明の他の観点において、好適な本発明の化合物は、以下のいずれかまたはその薬学的に許容可能な塩である：

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド； 40

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-フルオロベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド；

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド；

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド；

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド；

N-(3-{[(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-4-メチルフェニル)-2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチンアミド； 50

N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド;

N-(6-アセチルアミノ-ピリジン-3-イル)-5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル-ベンズアミド;

N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド;および

N-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド。

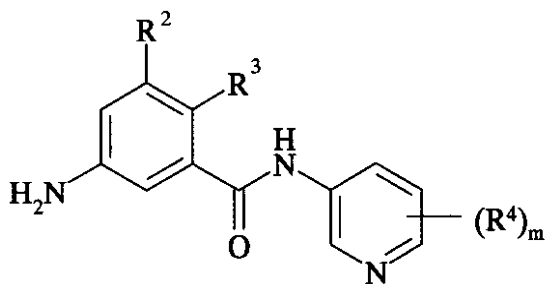
【0053】

他の観点において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供し、ここで、可変基は特記しない限り式(I)について定義した通りであり、本発明の方法は:

プロセスa) 式(II):

【0054】

【化2】



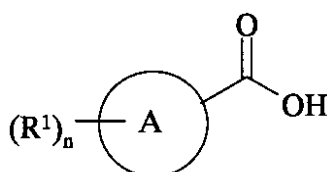
(II)

【0055】

のアミンを式(III):

【0056】

【化3】



(III)

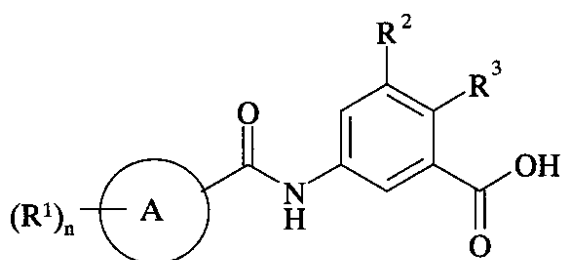
【0057】

の酸またはその活性酸誘導体と反応させること;

プロセスb) 式(IV):

【0058】

【化4】



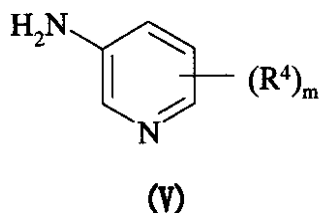
(IV)

【0059】

の酸を式(V)：

【0060】

【化5】



10

【0061】

のアミンまたはその活性酸誘導体と反応させること；

および、その後、必要に応じて、

(i) 式(I)の化合物を他の式(I)の化合物に変換し；

(ii) すべての保護基を除き；

(iii) 薬学的に許容可能な塩を形成させること

を含んでなる。

【0062】

上記反応の具体的な反応条件は、以下のとおりである。

プロセスa)とプロセスb) アミンと酸とを、好適なカップリング試薬の存在下で結合させてもよい。当技術分野で知られた標準的なペプチドカップリング試薬を、好適なカップリング試薬として使用でき、例えば、カルボニルジイミダゾールおよびジシクロヘキシル-カルボジイミドであり、触媒（ジメチルアミノピリジンまたは4-ピロリジノピリジンなど）が存在していてもよく、塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、または、2,6-ジ-アルキル-ピリジン（2,6-ルチジンまたは2,6-ジ-*t*-ブチルピリジンなど））が存在してもよい。好適な溶媒としては、ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、ベンゼン、テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドが挙げられる。カップリング反応は、-40～40℃の温度範囲にて都合良く行えるだろう。

20

好適な活性酸誘導体としては、酸ハロゲン化物（例えば、酸塩化物）、活性エステル（例えば、ペンタフルオロフェニルエステル）が挙げられる。この種の化合物とアミンとの反応は当技術分野でよく知られており、例えば、上記したような塩基の存在下、上記したような好適な溶媒中で反応させることができる。反応は、-40～40℃の温度範囲にて都合良く行えるだろう。

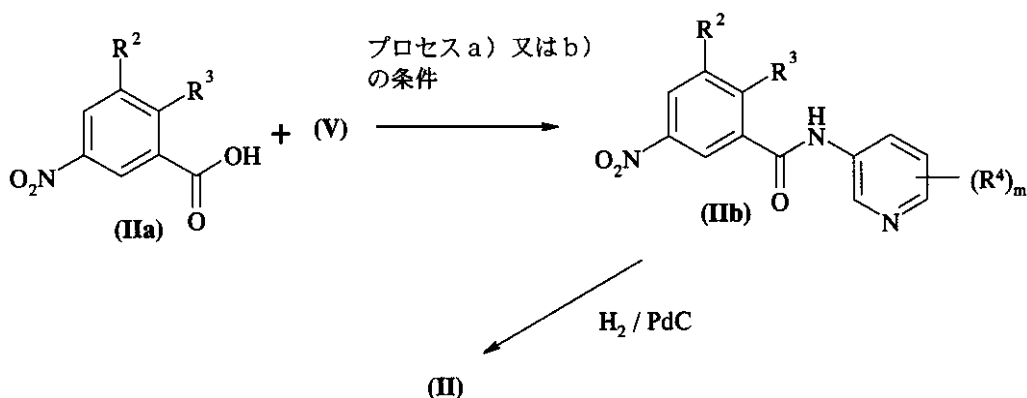
30

【0063】

式(II)のアミンを、以下のスキーム1によって調製してもよい：

【0064】

【化6】



40

反応スキーム1

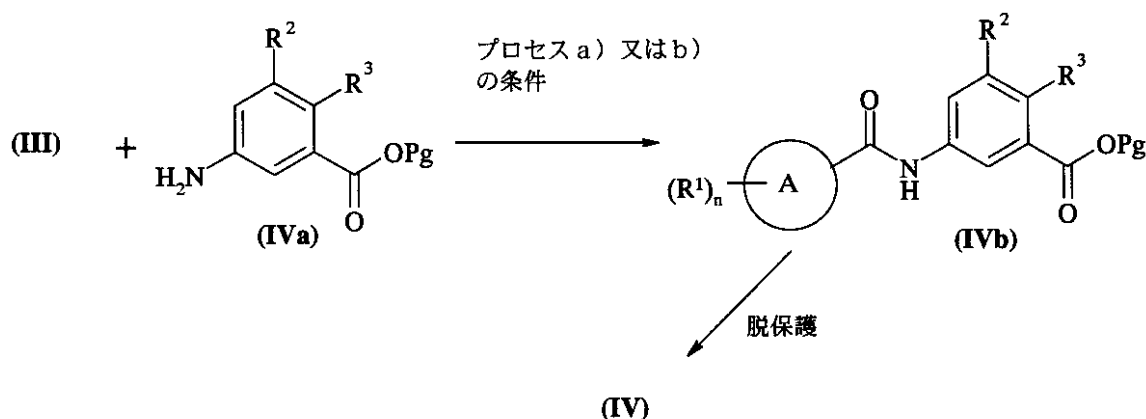
【0065】

50

式 (I V) の酸を、以下のスキーム 2 によって調製してもよい：

【0066】

【化7】



10

反応スキーム 2

【0067】

ここで、Pgは酸保護基であり、例えば、本明細書に後述するものなどである。

式 (I I I)、(V)、(I I a) および (I V a) の化合物は、市販の化合物であるか、文献で公知であるか、または、当技術分野で知られた標準法によって調製してもよい。

20

【0068】

当然であるが、本発明の化合物における種々の環置換基のあるものは、標準的芳香族置換反応によって導入してもよく、上記プロセスの前あるいは直後に従来の官能基修飾により得てもよく、これらは、本発明の方法の観点に包含される。このような反応や修飾としては、例えば、芳香族置換反応による置換基の導入、置換基の還元、置換基のアルキル化および置換基の酸化が挙げられる。このような手順における試薬および反応条件は化学業界においてよく知られている。芳香族置換反応の具体例としては、濃硝酸を用いたニトロ基の導入、例えばハロゲン化アシルやルイス酸（三塩化アルミニウムなど）を用いたフリーデルクラフト条件下でのアシル基の導入；ハロゲン化アルキルやルイス酸（三塩化アルミニウムなど）を用いたフリーデルクラフト条件下でのアルキル基の導入；および、ハロゲノ基の導入などが挙げられる。修飾の具体例としては、ニトロ基のアミノ基への還元（例えば、ニッケル触媒による触媒的水素化、塩化水素酸の存在下での加熱しながらの鉄による処理）；アルキルチオからアルキルスルフィニルまたはアルキルスルホニルへの酸化が挙げられる。

30

【0069】

また、当然ながら、本明細書に記載の反応のいくつかにおいては、化合物中の反応性基を保護する必要があることがあつたり、それが望ましいことがある。保護が必要な場合や望ましい場合、好適な保護方法は、当技術分野の技術者に公知である。従来の保護基を標準的な方法に沿って使用してもよい（参考までに、T.W. Green、「Protective Groups in Organic Synthesis」John Wiley and Sons、1991を参照）。したがって、反応物質がアミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記載の反応のいくつかにおいては当該基を保護することが望ましいだろう。

40

【0070】

アミノ基またはアルキルアミノ基に対する好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニル基）、アリールメトキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、または、アロイル基（例えば、ベンゾイル）である。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択により必然的に異なる。したがって、例えば、アルカノイルなどのアシル基やアルコキシカルボニル基またはアロイル基は、例

50

えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）などの好適な塩基による加水分解によって除去してもよい。また、*t*-ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、好適な酸（塩化水素酸、硫酸またはリン酸またはトリフルオロ酢酸など）による処理によって除去してもよく、ベンジルオキシカルボニル基などのアリアルメトキシカルボニル基は、例えば、触媒（炭素上パラジウムなど）上での水素化や、ルイス酸（例えば、トリス(トリフルオロアセテート)ホウ素）による処理により除去してもよい。1級アミノ基に対する他の好適な保護基は、例えば、フタロイル基であり、これは、アルキルアミン（例えば、ジメチルアミノプロピルアミン）またはヒドラジンによる処理によって除去してもよい。

【0071】

ヒドロキシ基に対する好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えば、ベンゾイル、またはアリアルメチル基（例えば、ベンジル）である。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に異なる。したがって、例えば、アルカノイルなどのアシル基やアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）などの好適な塩基による加水分解により除去してもよく、また、ベンジル基などのアリアルメチル基は、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒による水素化によって除去してもよい。

【0072】

カルボキシ基に対する好適な保護基は、例えば、エステル化基であり：例えば、メチルまたはエチル基であれば、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解により除去してもよく；例えば、*t*-ブチル基であれば、例えば、トリフルオロ酢酸などの有機酸による処理で除去してもよく；または、例えば、ベンジル基であれば、例えば、炭素上パラジウムなどの触媒による水素化により除去してもよい。

【0073】

保護基は、合成の都合のよい段階で、化学分野でよく知られた従来法を用いて除去してもよい。

上記したように、本発明で定義した化合物は抗がん活性を有し、かかる抗がん活性は本化合物のB-Raf阻害活性から生じると考えられる。これらの特性は、例えば、下記の手順により評価することができる。

【0074】

B-RafのインビトロELISAアッセイ

ヒト精製組み換え体の、野生型His-B-Rafプロテインキナーゼの活性を、酵素免疫測定法(ELISA)評価形式によりインビトロで測定した。酵素免疫測定法(ELISA)は、B-Raf基質であるヒト精製組み換え体His誘導（脱標識した）MEK1のリン酸化反応を計測する。反応には、2.5 nM B-Raf、0.15 μ M MEK1および10 μ M アデノシン三リン酸(ATP)を、40 mM N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)ヘミナトリウム塩(HEPES)、5 mM 1,4-ジチオ-DL-トレイトール(DTT)、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)および0.2 M NaCl (1 $\times$ HEPESバッファー)中にて利用し、種々の濃度の化合物とともにあるいは化合物なしで全体の反応容量を25 μ l (384ウェルプレート)とした。B-Rafと化合物を、1 $\times$ HEPESバッファー中で1時間、25 $^{\circ}$ Cにて予備的にインキュベートした。MEK1とATPの1 $\times$ HEPESバッファー溶液を添加して反応を開始させ、25 $^{\circ}$ Cで50分間インキュベートし、10 μ lの175 mM EDTA（最終濃度50 mM）の1 $\times$ HEPESバッファー溶液を添加して反応を停止させた。次いで、5 μ lのアッセイ混合物を50 mM EDTA（1 $\times$ HEPESバッファー中）で1:20に希釈し、384ウェルの高タンパク質結合ブラックプレートに移し、一晚4 $^{\circ}$ Cにてインキュベートした。プレートを、trisでバッファーした0.1% Tween20 (TBST)を含む生理食塩水で洗浄し、50 μ l Superblock (Pierce)で1時間25 $^{\circ}$ Cにてブロックし、TBST中で洗浄し、50 μ l ウサギポリクローナル抗ホスホMEK抗体 (Cell Signaling)をTBSで1:1000に希釈したもので2時間25 $^{\circ}$ Cにてインキュベートし、TBSTで洗浄し、50 μ l ヤギ抗ラビットホスラディッシュペルオキシダーゼ結合抗体(Cell Signaling)をTBSで1:2000に希釈したもので1時間25 $^{\circ}$ Cにてインキュベートし、TBSTで洗浄した。50 μ lの蛍光性ペルオキシダーゼ基

10

20

30

40

50

質(Quantablu-Pierce)を添加し、次いで、45-60分間インキュベートし、50 μ l Quantablu STOP (Pierce)を添加した。青色蛍光生成物を、励起波長325および発光波長420にてTECANウルトラプレートリーダーを用いて検出した。Excel Fit (Microsoft)を用いてデータをグラフ化し、 IC_{50} を計算した。

【0075】

上記インビトロアッセイにより試験すると、本発明の化合物は30 μ M未満の活性を示した。例えば、以下の結果が得られた。

【0076】

【表1】

実施例番号	IC_{50} (μ M)
実施例 44	0.057
実施例 5	0.505
実施例 9	1.08

10

【0077】

本発明のさらなる観点によれば、本明細書ですでに定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含む医薬組成物が提供される。

20

【0078】

この組成物は、好適な形態であってよく、経口投与の場合、例えば、タブレットまたはカプセルとして、非経口注射(静脈注射、皮下注射、筋肉内注射、血管内注射または輸液を含む)の場合、殺菌した溶液、懸濁液またはエマルジョンとして、局所投与の場合、軟膏またはクリームとして、直腸投与の場合、坐剤であってよい。

【0079】

一般に、上記組成物は、従来の賦形剤を用いて従来法により調製してもよい。

式 (I) の化合物は、通常、温血動物に1~1000 mg/kgの範囲の単位投与量で投与され、これにより、通常、治療的に有効な投与量が提供される。好適には、10~100 mg/kgの範囲の日用量が使用される。しかし、日用量は、治療対象のホスト、具体的な投与経路、および、治療する病気の重症度に応じて必然的に異なるであろう。したがって、最適な投与形態は、具体的な患者を治療している医師が決定してもよい。

30

【0080】

本発明のさらなる観点によれば、療法によってヒトまたは動物体を治療する方法において使用するための、本明細書ですでに定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0081】

本発明で定義した化合物またはその薬学的に許容可能な塩が効果的な抗がん剤であることを本発明者らは見出し、この抗がん特性は、そのB-Raf阻害性から生じると考えられる。したがって、本発明の化合物は、B-Rafのみによって媒介される、あるいは、B-Rafによって部分的に媒介される疾患または病状の治療において有用であると予測され、本発明の化合物は、治療の必要がある温血動物においてB-Raf阻害効果を生じさせるために使用してもよい。

40

【0082】

そのため、本発明の化合物によって、B-Rafの阻害によって特徴づけられるがんの治療方法が提供され、本発明の化合物は、B-Rafの阻害のみによって媒介される、あるいは、B-Rafの阻害によって部分的に媒介される抗がん効果を生じさせるために使用してもよい。

【0083】

このような本発明の化合物は、B-Rafの変異の活性化など幅広い抗がん特性を有すると

50

予測され、B-Rafの変異は多くのヒトのがん（これに限定されるものではないが、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、および肺癌を含む）で観察されている。したがって、本発明の化合物はこれらのがんに対がん活性を有すると予測される。さらに、本発明の化合物は、白血病、リンパ性悪性腫瘍、組織（肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓など）における固形腫瘍（上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍など）の群に対して活性を有すると予測される。具体的には、このような本発明の化合物は、例えば、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の成長を有利に遅らせると考えられる。より具体的には、このような本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、B-Rafが関係するこれらの原発性および再発性の固形腫瘍、特に、成長および拡大がB-Rafに大きく依存する腫瘍（例えば、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣のある種の腫瘍を含む）の成長を阻害すると考えられる。具体的には、本発明の化合物は、メラノーマの治療に有用である。

10

【0084】

したがって、本発明のこの観点によれば、薬剤として使用するための、本明細書にすでに定義した式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

本発明のさらなる観点によれば、ヒトなどの温血動物においてB-Raf阻害効果を生じさせるために使用するための薬剤の製造における、本明細書ですでに定義した式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0085】

本発明のこの観点によれば、ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるために使用するための薬剤の製造における、本明細書ですでに定義した式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

20

【0086】

本発明のさらなる観点によれば、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、および皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の治療において使用するための薬剤の製造における、本明細書ですでに定義した式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0087】

本発明のこの観点のさらなる特徴によれば、有効量の上記式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる、治療の必要のあるヒトなどの温血動物においてB-Raf阻害効果を生じさせる方法が提供される。

30

【0088】

本発明のこの観点のさらなる特徴によれば、有効量の上記式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる、治療の必要のあるヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせる方法が提供される。

【0089】

本発明のこの観点のさらなる特徴によれば、治療の必要のあるヒトなどの温血動物において、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、および皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍を治療する方法であって、有効量の上記式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を前記動物に投与することを含んでなる方法が提供される。

40

【0090】

本発明のさらなる観点によれば、ヒトなどの温血動物においてB-Raf阻害効果を生じさせるために使用するための、本明細書ですでに定義した式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0091】

本発明のこの観点によれば、ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるため

50

に使用するための、本明細書ですでに定義した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0092】

本発明のさらなる特徴によれば、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、および皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の治療において使用するための、本明細書に上記した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0093】

本発明のさらなる特徴によれば、本明細書に上記した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含んでなる医薬組成物であって、ヒトなどの温血動物においてB-Raf阻害効果を生じさせるために使用するための医薬組成物が提供される。

【0094】

本発明のさらなる観点によれば、本明細書に上記した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含んでなる医薬組成物であって、ヒトなどの温血動物において抗がん効果を生じさせるために使用するための医薬組成物が提供される。

【0095】

本発明のさらなる観点によれば、本明細書に上記した式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を薬学的に許容可能な希釈剤またはキャリアとともに含んでなる医薬組成物であって、ヒトなどの温血動物において、メラノーマ、甲状腺乳頭腫瘍、胆管癌、結腸癌、卵巣癌、肺癌、白血病、リンパ性悪性腫瘍、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、胸部および膵臓における上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍、皮膚、結腸、甲状腺、肺および卵巣の原発性および再発性の固形腫瘍の治療において使用するための医薬組成物が提供される。

【0096】

本明細書に上記したB-Raf阻害による治療は、単独の療法として行うこともできるし、本発明の化合物に加えて従来の手術または放射線療法または化学療法とともにすることができる。このような化学療法は、下記の群の抗腫瘍剤を1以上含んでもよい。

【0097】

(i) 内科的腫瘍学において用いられる抗増殖薬／抗腫瘍薬およびそれらの組み合わせ、例えば、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファンおよびニトロソウレア類）；代謝拮抗剤（例えば、抗葉酸剤、5-フルオロウラシルおよびテガフルなどのフルオロピリミジンなど、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生剤（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン類）；抗分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなどのビンカアルカロイド、ならびに、タキソールおよびタキソテルなどのタキソイド）；および、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエポドフィロトキシン類、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトセシン）。

【0098】

(ii) 細胞増殖抑制剤。例えば、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン）、エストロゲン受容体ダウンレギュレータ（例えば、フルベストラント）、抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、LHRH拮抗薬またはLHRH作動薬（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レト

10

20

30

40

50

ロゾール、ボラゾールおよびエクセメスタン) および、5 α レダクターゼ阻害剤 (フィナステライドなど)。

【0099】

(iii) がん細胞浸潤阻害剤 (例えば、マリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤およびウロキナーゼプラスミノゲン活性化受容体機能の阻害剤)。

(iv) 成長因子機能の阻害剤。例えば、このような阻害剤としては、以下が挙げられる：成長因子抗体、成長因子受容体抗体 (例えば、抗erbb2抗体トラスツズマブ[ハーセプチン (商標)]および抗erbb1抗体セテュキマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、MEK阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、上皮増殖因子ファミリーの阻害剤 (例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン (ゲフィチニブ、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-bis(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン (エルロチニブ、OSI-774) および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン (CI 1033))、例えば、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、および、例えば、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤。

【0100】

(v) 血管新生阻害剤。例えば、血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの、例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシツマブ [アバスタチン (商標)]、国際特許出願W097/22596、W097/30035、W097/32856およびW098/13354に開示された化合物などの化合物、および、他のメカニズムで機能する化合物 (例えば、リノミド (linomide)、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能阻害剤およびアンギオスタチン)。

【0101】

(vi) 血管損傷剤。例えば、コンプレタスタチンA4および、国際特許出願W099/02166、W000/40529、W000/41669、W001/92224、W002/04434およびW002/08213に開示される化合物。

【0102】

(vii) アンチセンス治療薬。例えば、上記の標的に対するもの、ISIS 2503、抗rasアンチセンスなど。

(viii) 遺伝子治療法。例えば、異常遺伝子 (異常p53または異常なBRCA1またはBRCA2など) を置換する方法、GDEPT (遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法) 法 (例えば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロ還元酵素を用いる方法)、および、化学療法あるいは放射線療法に対する患者の耐性を高める方法 (多剤耐性遺伝子療法など) など。

【0103】

(ix) 免疫療法的な方法。例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるエキスビボおよびインビボの方法、例えば、サイトカイン (インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子など) によるトランスフェクション、T細胞のアネルギーを低くする方法、トランスフェクトした免疫細胞 (サイトカインでトランスフェクトした樹状細胞など) を用いる方法、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞種を用いる方法、および、抗イディオタイプ抗体を用いる方法など。

【0104】

(x) 以下を始めとする細胞周期阻害剤。例えば、CDK阻害剤 (フラボピリドールなど) および他の細胞周期チェックポイント阻害剤 (チェックポイントキナーゼなど)；オーロラキナーゼおよび有糸分裂および細胞質分裂のレギュレーションに関係する他のキナーゼ (有糸分裂キネシンなど) の阻害剤；および、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤。

【0105】

(xi) エンドセリン拮抗薬。エンドセリンA拮抗薬、エンドセリンB拮抗薬およびエンドセリンAおよびB拮抗薬を含む。例えば、ZD4054およびZD1611 (W096/40681)、アトラセンタンおよびYM598。

10

20

30

40

50

【0106】

このような共同的治療は、治療の個々の成分を、同時、順次、あるいは別々に投薬することによって達成してもよい。このような組み合わせ製品は、本明細書にすでに記載した投与量範囲内の本発明の化合物と、認められた投与量範囲内の他の薬学的に活性な剤とを用いる。

【0107】

治療薬における用途に加えて、本発明の式 (I) の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、新規な治療剤の探索の一環として実験動物（ネコ、イヌ、ラビット、サル、ラットおよびマウスなど）におけるB-Raf阻害剤の効果を評価するためのインビトロおよびインビボの試験系の開発および標準化において、薬理学的ツールとしても有用である。

10

【0108】

上記した他の医薬組成物、プロセス、方法、使用、薬剤製造の特徴において、本明細書に記載した本発明の化合物の別の態様や好ましい態様も適用される。

【0109】

実施例

ここで、以下の非限定的な実施例により本発明を説明する。特記しない限り：

(i) 温度は摂氏(°C)で表示した；操作は室温または大気温度（つまり、18-25°Cの範囲の温度）で行った；

(ii) 有機溶液は無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた；溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを用い減圧下(600-4000パスカル；4.5-30 mmHg)で60°C以下の浴温にて行った；

20

(iii) 一般に、反応経過はTLCで追跡し、反応時間は参考のためだけに表示してある；

(iv) 最終生成物には、十分なプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトルおよび／またはマスマスペクトルデータがある；

(v) 収率は参考のためだけに表示し、方法の勤勉な遂行により得られるものでは必ずしもない；より多くの材料が必要な場合は合成を繰り返した；

(vii) NMRデータがある場合、NMRデータは主な分析対象プロトンの δ 値であり、それは、内部標準であるテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分の一単位(ppm)で与えられ、特記しない限り重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO- d_6)を溶媒として用い400 MHzにて測定した；

30

(vii) 化学記号はその通常の意味で使用した；SI単位および記号を使用した；

(viii) 溶媒比は体積／体積(v/v)で表示した；および

(ix) マスマスペクトルは、70電子ボルトの電子エネルギーで化学イオン化(CI)モードにてDEPを用いて行った；測定されたイオン化は、電子衝撃(EI)，高速原子衝突(FAB)または電気スプレー(ESP)で行った；m/zにて値を表示した；一般に、ペアレントマスを示すイオンのみを報告した；特記しない限り質量イオンは(MH)⁺と表示した；

(x) これまでの実施例に記載したのと同様に合成法を記載し、使用した量は、これまでの実施例で用いたのと同様にミリモラー濃度とした；

(xi) 以下の略語を用いた：

HATU：0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェイト；

40

THF：テトラヒドロフラン；

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド；

EtOAc：酢酸エチル；

DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン；

DCM：ジクロロメタン；

DMSO：ジメチルスルホキシド；

MeCN：アセトニトリル；

NBS：N-ブロモスクシンイミド；および

MeOH：メタノール；

50

(xii) 「ISCO」は、ISCO社(4700 superior street Lincoln, NE, USA)の製造者指示書に基づいて用いられた12 g and 40 gの充填済シリカゲルカートリッジを用いる順相フラッシュカラムクロマトグラフィーを意味する；および

(xiii) 「Gilson HPLC」は、YMC-AQC18逆相HPLCカラム(寸法：20 mm/100および50 mm/250、水/MeCN中)を0.1% TFA(移動相)としたものである；

(xiv) Parr水素化器またはParr振盪型水素化器は、触媒の存在下で最大5気圧(60 psig)で80℃までの温度にて、化学物質を水素で処理するシステムである。

【0110】

実施例1

5-[(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

10

5-アミノ-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド(方法68；60 mg, 0.264 mmol)、3-フルオロ安息香酸(41 mg, 0.290 mmol)およびDIEA(115 μ L, 0.66 mmol)のDMF(1.5 ml)溶液を、HATU(120 mg, 0.3168 mmol)で処理した。反応混合物を、一晚25℃にて振盪した。水(10 ml)をゆっくり加え、生成物を析出させた。得られた析出物を水(10 ml)で洗浄、単離し、70℃にて真空オーブンで一晩乾燥して、表題化合物61.2 mgを固体として得た(66%)。

NMR (300 MHz): 10.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 3H), 7.55-7.63 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 2.35 (s, 3H); m/z 349。

【0111】

20

実施例2-120

以下の化合物を、実施例1の手順により、5-アミノ-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド(方法68)または5-アミノ-2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンズアミド(方法79、実施例55について)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった(超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリー(preparatory) HPLCまたはISC 0システムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

【0112】

【表 2 - 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
2	4-クロロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}ピリジン-2-カルボキサミド	10.83 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14-8.21 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 7.29- 7.41 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)	367	4-クロロピリ ジン-2-カルボ ン酸
3	2-メチル-5-{[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.25-8.32 (m, 2H), 8.17 (d, 2H), 7.83-7.94 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	414	4-メチル-3- (トリフルオロ メチル)安息香 酸
4	N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-インドール-6-カルボキサミド	11.48 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)	371	1H-インドー ル-6-カルボン 酸
5	5-{(3-シアノベンゾイル)アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24-8.32 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)	357	3-シアノ安息 香酸

【0113】

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
6	1,3-ジメチル- <i>N</i> - {4-メチル-3-[(ピ リジン-3-イルア ミノ)カルボニル] フェニル}-1 <i>H</i> -ピ ラゾール-5-カル ボキサミド	10.55 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (d, 6H)	350	1,3-ジメチル- 1 <i>H</i> -ピラゾー ル-5-カルボン 酸
7	5-[(4-フルオロ- 3-メチルベンゾイ ル) アミノ]-2-メ チル- <i>N</i> -ピリジン- 3-イルベンズアミ ド	10.59 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.81-7.95 (m, 4H), 7.26- 7.41 (m, 3H), 2.33 (d, 6H)	364	4-フルオロ-3- メチル安息香 酸
8	5-[(4-メトキシ- 3-メチルベンゾイ ル) アミノ]-2-メ チル- <i>N</i> -ピリジン- 3-イルベンズアミ ド	10.57 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.79-3.88 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)	376	4-メトキシ-3- メチル安息香 酸
9	<i>N</i> -{4-メチル-3- [(ピリジン-3-イ ルアミノ) カルボ ニル]フェニル}- 2,3-ジヒドロ-1- ベンゾフラン-7- カルボキサミド	10.58 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.74 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.34 (s, 3H)	374	2,3-ジヒドロ- 1-ベンゾフラ ン-7-カルボン 酸

【 0 1 1 4 】

【表 2 - 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
10	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-5-カルボキサミド	11.45 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.26-8.32 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.37-7.50 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.35 (s, 3H)	371	1 <i>H</i> -インドール-5-カルボン酸
11	8-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボキサミド	10.58 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.44-8.52 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	386	8-メチル-イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-カルボン酸
12	5-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ニコチンアミド	10.53 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)	346	5-メチルニコチン酸
13	6-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド	10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)	346	6-メチルピリジン-2-カルボン酸

【 0 1 1 5 】

【表 2 - 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
14	5-[[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)	429	4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-安息香酸
15	2-メチル-5-[[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.61 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	413	2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-安息香酸
16	2-クロロ-N-[[4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.89 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)	434	2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-安息香酸
17	2-フルオロ-N-[[4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	10.95 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 2.58 (s, 3H)	417	2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-安息香酸

【 0 1 1 6 】

10

20

30

40

【表 2 - 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
18	5-([3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.60 (s, 2H), 10.58 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.31 (s, 3H),	417	3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)-安息香酸
19	5-([4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.53 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.21-8.36 (m, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.28 (s, 3H)	417	4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)-安息香酸
20	1-メチル-N-(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	10.61 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	403	1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸
21	2-メチル-5-([3-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンゾイル]アミノ)-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.61 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 3H), 7.38-7.54 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	424	3-[(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【0117】

10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
22	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}チオフエン-3-カルボキサミド	11.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	405	方法 110
23	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}チオフエン-2-カルボキサミド	11.01 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	404	方法 109
24	5-{[4-クロロ-3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.04 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.86 (s, 6H)	433	方法 26
25	2-(1-シアノ-1-メチルエチル)-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}イソニコチンアミド	11.21 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.99-7.82 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	400	方法 112

【表 2 - 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
26	5-[(3-tert-ブチルベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.97 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	388	方法 113
27	5-{[3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.66 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.30 (dd, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (bs, 2H), 2.00 (m, 2H)	451	方法 121
28	2-メチル-5-{[3-(メチルスルホニル)ベンゾイル]アミノ}-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.19 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.56 (m, 3H), 8.31 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	409	3-(メチルスルホニル)-安息香酸
29	5-{[3-(シクロプロピルアミノ)スルホニル]ベンゾイル}アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.16 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.37 (m, 2H)	450	方法 122

【 0 1 1 9 】

【表 2 - 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
30	5-{{4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.25 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.20-9.35 (m, 1H), 8.52-8.65 (m, 2H), 8.37-8.48 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.83-7.98 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.73-2.85 (m, 6H), 2.40 (s, 3H)	456	方法 23
31	5-{{4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.33 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.58-8.72 (m, 2H), 8.29-8.43 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43-3.58 (m, 3H), 3.12 (d, 5H), 2.85 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)	525	方法 22
32	5-{{3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]ベンゾイル}アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.12 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.45-8.60 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.78-7.92 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.32-2.44 (m, 3H), 1.79 (s, 6H)	455	方法 28
33	5-{{3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)ベンゾイル}アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.38 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.29-7.42 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)	413	方法 25

【 0 1 2 0 】

【表 2 - 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
34	5-([3-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.07 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)	411	方法 24
35	5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾイル]アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.92 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34-8.49 (m, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.15 (br. s, 2H), 3.2-3.6 (br. m, 8H), 2.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.69-1.82 (m, 6H)	510	方法 27
36	5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.34 (s, 9H)	359	3,5-ジメチル安息香酸
37	5-[(3,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.60 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)	367	3,5-ジフルオロ安息香酸
38	5-[(3-ヨードベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.89-7.98 (m, 3H), 7.83 (d, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H), 2.35 (s, 3H)	457	3-ヨード安息香酸

【0121】

10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
39	5-[(3,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.80-3.83 (m, 6H), 2.35 (s, 3H)	391	3,5-ジメトキシ-安息香酸
40	2-メチル-5-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	345	3-メチル安息香酸
41	5-[(3-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, 6H)	389	3-イソプロポキシ-安息香酸
42	5-[(3-(ジメチルアミノ)ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.57 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.34 (s, 3H)	374	3-(ジメチルアミノ)-安息香酸
43	5-[(3-[(ジフルオロメチル)チオ]ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.29 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.10-8.18 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 2.38 (s, 3H)	413	3-[(ジフルオロメチル)-チオ]安息香酸

【表 2 - 1 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
44	5-[(3-クロロ ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.29 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.38 (s, 3H)	365	3-クロロ安息香酸
45	2-メチル-5-[(3-プロポキシベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (q, 2H), 0.99 (t, 3H)	389	3-プロポキシ安息香酸
46	5-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.28 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	361	3-メトキシ安息香酸
47	5-[(3-ブロモベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.29 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12-8.22 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.38 (s, 3H)	410	3-ブロモ安息香酸

10

20

30

40

【 0 1 2 3 】

【表 2 - 1 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
48	5-[(3-イソブトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.57 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.96-2.10 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 6H)	403	3-イソブトキシ安息香酸
49	5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71-1.76 (m, 6H)	398	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-安息香酸
50	2-メチル-N-ピリジン-3-イル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.44 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.72 (d J=2.2Hz, 1H), 8.10-8.15 (m, 3H), 8.04 (d J=8.3Hz, 1H), 7.61-7.83 (m, 4H), 7.15-7.25 (m, 2H), 2.18 (s, 1H)	400	3-トリフルオロ安息香酸
51	N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-5-ピペリジン-1-イルニコチンアミド	10.58 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.30-3.26 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.69-1.59 (m, 6H)	416	方法 30

【 0 1 2 4】

10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
52	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-5-モルホリン-4-イルニコチンアミド	11.00 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 2.37 (s, 3H)	418	方法 31
53	5-(ジエチルアミノ)- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ニコチンアミド	11.18 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.59-8.51 (m, 3H), 8.32 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.53 (q, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.14 (t, 6H)	404	方法 32
54	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ニコチンアミド	11.23 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)	400	方法 33
55	2-クロロ-5-[(3-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.16 (dt, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 1H), 2.01 (ddd, 1H), 0.95 - 1.04 (m, 2H), 0.76 (ddd, 2H)	410	方法 34

【表 2 - 1 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
56	5-[(3-シクロプロピル-5-フルオロベンゾイル) アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.15 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.78 - 7.93 (m, 2H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (td, 1H), 0.95 - 1.07 (m, 2H), 0.81 (dt, 2H)	391	方法 226
57	5-クロロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-インドール-2-カルボキサミド	11.95 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)	405	5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸
58	4,6-ジフルオロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-インドール-2-カルボキサミド	12.20 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 2.37 (s, 3H)	407	4,6-ジフルオロ-1H-インドール-2-カルボン酸
59	2-クロロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}イソニコチンアミド	10.17 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)	367	2-クロロイソニコチン酸

【 0 1 2 6】

【表 2 - 1 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
60	5-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.65 (s, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)	434	4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸
61	5-メトキシ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボキサミド	11.58 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.35 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	401	5-メトキシ-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボン酸
62	N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボキサミド	11.75 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)	371	1 <i>H</i> -インドール-2-カルボン酸
63	5-クロロ-2-メトキシ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}ベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	396	5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
64	5-メチル-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1H-インドール-2-カルボキサミド	11.60 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	385	5-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸
65	5-メチル-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}イソオキサゾール-3-カルボキサミド	10.75 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)	337	5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸
66	2-クロロ-6-メチル-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}イソニコチンアミド	10.76 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	381	2-クロロ-6-メチルイソニコチン酸
67	N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-モルホリン-4-イルイソニコチンアミド	10.59 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.36 (s, 3H)	416	2-モルホリン-4-イルイソニコチン酸

【 0 1 2 8】

10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
68	1- <i>tert</i> -ブチル-3-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボキサミド	10.66 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)	392	1- <i>tert</i> -ブチル-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボン酸
69	5-[(3-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]-2-メチル- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.57 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.00 (s, 2H), 0.76 (s, 2H)	372	方法 34
70	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-7-カルボキサミド	11.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 3H), 7.36 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.37 (s, 3H)	371	1 <i>H</i> -インドール-7-カルボン酸
71	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-4-カルボキサミド	11.38 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)	371	1 <i>H</i> -インドール-4-カルボン酸

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
72	<i>tert</i> -ブチル {3-[(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)アミノ]カルボニル}フェニル}カルバメート	10.62 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)	446	3-[(<i>tert</i> -ブトキシカルボニル)アミノ]安息香酸
73	2,2-ジメチル- <i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキサミド	10.60 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.36 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)	402	2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸
74	5-プロモ- <i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-フルアミド	10.59 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)	401	5-プロモ-2-フランカルボン酸
75	2,4-ジメチル- <i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド	10.57 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	367	2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【 0 1 3 0 】

10

20

30

40

【表 2 - 1 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
76	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-5-ピリジン-2-イルチオフェン-2-カルボキサミド	10.59 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.85 (s, 4H), 7.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	414	5-ピリジン-2-イルチオフェン-2-カルボン酸
77	1-メチル- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボキサミド	10.61 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 7.15 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)	385	1-メチル-1 <i>H</i> -インドール-2-カルボン酸
78	2-メチル- <i>N</i> -ピリジン-3-イル-5-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.66 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 3H), 7.70 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)	400	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
79	2-メチル-5-[(3-フェノキシベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.57 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.41 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)	424	3-フェノキシ安息香酸

【0131】

10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
80	5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルチオ)メチル]ベンゾイル)アミノ)-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.93 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.92 - 8.03 (m, 2H), 7.80 - 7.92 (m, 2H), 7.64 - 7.75 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)	458	方法 37
81	{3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)アミノ]カルボニル}フェニル}メタンスルホン酸	10.94 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.44 (dd, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88 - 7.95 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	492	方法 38
82	5-[3-{1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1-メチルエチル}ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	480	方法 40
83	5-{[3-(1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 - 7.86 (m, 3H), 7.65 (q, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)	397	方法 41

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
84	5-[[3-(1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 - 7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)	411	方法 42
85	5-[[3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.45 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.84 - 6.97 (m, 2H), 2.05 (s, 7H), 1.90 (s, 3H)	417	方法 45
86	5-[[3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.92 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.48 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (s, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (dd, 3H), 7.60 - 7.72 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98 (t, 3H)	395	方法 47
87	2-メチル-5-[[3-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾイル]アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 - 7.85 (m, 3H), 7.64 (q, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.89 - 0.95 (m, 2H), 0.78 - 0.87 (m, 2H)	385	方法 49

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
88	5-[(3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-{[メトキシ(メチル) アミノ]メチル} ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-Nピリジン-3-イルベンズアミド	10.61 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.83 - 7.99 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	471	方法 50
89	5-[(3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルスルホニル) メチル]ベンゾイル) アミノ]-2-メチル-Nピリジン-3-イルベンズアミド	10.93 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.78 - 7.89 (m, 2H), 7.64 - 7.77 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	490	方法 175
90	2-メチル-Nピリジン-3-イル-5-[[3-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾイル] アミノ]ベンズアミド	11.03 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.49 - 8.56 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 - 8.08 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 3H), 7.68 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 2.37 (s, 3H)	414	方法 51
91	5-[(3-フルオロ-5-メチルベンゾイル) アミノ]-2-メチル-Nピリジン-3-イルベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	364	3-フルオロ-5-メチル安息香酸

10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
92	<i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド	9.72 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 2H), 7.75 (dd, 2H), & 2.7 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)	440	2-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-6-カルボン酸
93	1-メチル- <i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1 <i>H</i> -ピロール-2-カルボキサミド	10.55 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (s, 3H)	335	1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-カルボン酸
94	<i>N</i> -{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-1 <i>H</i> -ピロール-2-カルボキサミド	8.86 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)	321	1 <i>H</i> -ピロール-2-カルボン酸
95	5-[(4-ブromo-3-メチルベンゾイル)アミノ]-2-メチル- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	9.64 (s, 2H), 8.94 (d, 1H), 8.80 - 8.83 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (ss, 3H)	424	3-メチル-4-ブromo安息香酸
96	5-[(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]-2-メチル- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	9.77 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 - 8.34 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)	400	3,5-ジクロロ安息香酸

【表 2 - 2 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
97	5-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	9.63 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.80 - 8.83 (m, 2H), 7.97 - 8.01 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)	362	4-メトキシ安息香酸
98	2,5-ジクロロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}ベンズアミド	9.63 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.30 - 8.33 (m, 2H), 7.95 - 8.02 (m, 3H), 7.80 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 2H), 4.12 (dd, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.88 (t, 3H)	400	2,5-ジクロロ安息香酸
99	5-[(2,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	9.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 - 7.09 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)	360	2,5-ジメチル安息香酸
100	5-クロロ-2-フルオロ-N-{4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}ベンズアミド	9.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 - 8.83 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 3H), 2.43 (s, 3H)	384	2-フルオロ-5-クロロ安息香酸
101	5-[(3,4-ジメチルベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 - 7.70 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)	360	3,4-ジメチル安息香酸

【表 2 - 2 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
102	5-[(4-エトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	9.74 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.28 - 8.32 (m, 2H), 7.93 - 7.97 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)	376	4-エトキシ安息香酸
103	4-メトキシ-2-メチル-N-[4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル]ベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 6.83 - 6.86 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	376	2-メチル-4-メトキシ安息香酸
104	5-[(3,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.34 (s, 3H)	392	3,4-ジメトキシ安息香酸
105	5-[(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.89 - 7.91 (m, 2H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 7.71 (ddd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)	384	3-フルオロ-5-クロロ安息香酸
106	2-メチル-5-[(4-プロポキシベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.57 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 - 7.94 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 4.01 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)	390	4-プロポキシ安息香酸

【表 2 - 2 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
107	5-[(3,4-ジクロロベンゾイル) アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.58 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.91 - 7.93 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.83 (s, 3H)	400	3,4-ジクロロ安息香酸
108	5-{[3-(アミノスルホニル) ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.83 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.38 - 8.44 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)	411	方法 130
109	5-[(3-{[4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル]スルホニル}ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.86 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (ddd, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.84 - 3.98 (m, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.50 - 3.57 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 2.94 - 3.07 (m, 1H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 1.72 (d, 1H), 1.34 - 1.49 (m, 3H), 1.05 - 1.21 (m, 2H)	509	方法 131

【 0 1 3 8 】

10

20

30

40

【表 2 - 2 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
110	5-[(3-{[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.07 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.41 - 8.56 (m, 2H), 8.21 - 8.34 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 7.82 (t, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.01 - 3.17 (m, 3H), 2.34 - 2.42 (m, 3H), 2.23 (t, 1H), 1.98 (t, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 1.44 - 1.59 (m, 2H), 1.18 (t, 2H), 0.87 (m, 1H)	509	方法 123
111	5-[(3-{[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	11.23 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.51 - 8.63 (m, 2H), 8.23 - 8.35 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.89 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.68 (d, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.00 - 3.09 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (t, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.10 - 1.22 (m, 3H)	509	方法 124
112	5-[(3-{[メトキシ(メチル)アミノ]スルホニル}ベンゾイル)アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.36 - 8.43 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	455	方法 125

【 0 1 3 9】

【表 2 - 2 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
113	5-[(3-[(2,3-ジ ヒドロキシプロピ ル) (メチル)アミ ノ] スルホニル) ベンゾイル) アミ ノ]-2-メチル- <i>N</i> - ピリジン-3-イル ベンズアミド	10.60 (m, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.29 - 8.35 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 - 7.89 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.63 (t, 1H), 3.58 - 3.68 (m, 1H), 3.30 (m, 5.12, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	536	方法 126
114	2-メチル- <i>N</i> -ピリ ジン-3-イル-5- [(3-[(テトラヒ ドロフラン-2-イ ルメチル)アミノ] スルホニル)ベン ゾイル) アミノ] ベンズアミド	11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.50 - 8.60 (m, 2H), 8.41 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.78 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.77 (m, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 1H)	495	方法 127
115	2-メチル-5-[(3- (モルホリン-4-イ ルスルホニル)ベ ンゾイル) アミ ノ]- <i>N</i> -ピリジン- 3-イルベンズアミ ド	11.19 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.51 - 8.62 (m, 2H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.83 - 7.87 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 4H), 2.87 - 2.94 (m, 4H), 2.39 (s, 3H)	481	方法 128

【 0 1 4 0 】

【表 2 - 2 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
116	<i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボキサミド	10.79 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)	402	方法 177
117	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2-フルオロ- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ベンズアミド	10.91 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)	417	方法 114
118	5-[[3-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.26 - 8.36 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 - 7.48 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)	418	方法 178
119	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2-フルオロ- <i>N</i> -(4-メチル-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)ベンズアミド	11.14 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.23 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)	417	方法 53

10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
120	5-[(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) アミノ]-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.82 (dd, 1H), 8.17 - 8.24 (m, 2H), 7.99 - 8.04 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.36 (s 3H)	384	3-クロロ-4-フルオロ安息香酸

10

【 0 1 4 2】

実施例121

2-クロロ-5-[(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

5-アミノ-2-クロロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド (方法76; 65 mg, 0.264 mmol)、3-フルオロ安息香酸 (41 mg, 0.290 mmol) およびDIEA (115 μ l, 0.66 mmol) のDMF (1.5 ml) 溶液を、HATU (120 mg, 0.3168 mmol) で処理した。反応混合物を、一晚25℃にて振盪した。水 (10 ml) をゆっくり加え、生成物を析出させた。得られた析出物を水 (10 ml) で洗浄、単離し、70℃にて真空オーブンで一晩乾燥して、表題化合物46.9 mgを固体として得た (48%)。

20

NMR (300 MHz): 10.81 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.37-7.51 (m, 2H); m/z 369。

【 0 1 4 3】

実施例122-157

以下の化合物を、実施例121の手順により、5-アミノ-2-クロロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド (方法76) と適当なSM [ただし、実施例157は、2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ}安息香酸 (方法224) とN-(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド] を用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

30

【 0 1 4 4】

【表 3 - 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
122	2-クロロ-5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.30-2.37 (m, 6H)	379	3,5-ジメチル安息香酸
123	2-クロロ-5-[(3,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.82 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H)	387	3,5-ジフルオロ安息香酸
124	2-クロロ-5-[(3-ヨードベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.90-8.03 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.31-7.45 (m, 2H)	477	3-ヨード安息香酸
125	2-クロロ-5-[(3,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.79-3.86 (m, 6H)	411	3,5-ジメトキシ安息香酸
126	2-クロロ-5-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.36- 7.44 (m, 3H), 2.39 (s, 3H)	365	3-メチル安息香酸

【0145】

【表 3 - 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
127	2-クロロ-5-[(3-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 4.61- 4.74 (m, 1H), 1.28 (d, 6H)	409	3-イソプロポキシ-安息香酸
128	2-クロロ-5-[[3-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 2.90-2.98 (m, 6H)	394	3-(ジメチルアミノ)-安息香酸
129	2-クロロ-5-[(3-[(ジフルオロメチル)チオ]ベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.73-7.88 (m, 1H), 7.54- 7.69 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H)	433	3-[(ジフルオロメチル)-チオ]安息香酸
130	2-クロロ-5-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H)	386	3-クロロ安息香酸

【0146】

10

20

30

40

【表 3 - 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
131	2-クロロ-5-[(3-プロポキシベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 1.74 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)	409	3-プロポキシ安息香酸
132	2-クロロ-5-[(3-メトキシベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 3.83 (s, 3H)	381	3-メトキシ安息香酸
133	5-[(3-ブロモベンゾイル)アミノ]-2-クロロ- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (t, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H)	430	3-ブロモ安息香酸
134	2-クロロ-5-[(3-イソプロトキシベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 1H), 7.54 (dd, 3H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 2.04 (ddd, 1H), 0.99 (d, 6H)	423	3-イソプロトキシ安息香酸
135	2-クロロ- <i>N</i> -ピリジン-3-イル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.82 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.24-8.38 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (t, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H)	419	3-(トリフルオロメチル)-安息香酸

【 0 1 4 7 】

10

20

30

40

【表 3 - 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
136	2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.81 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 1.74 (s, 6H)	418	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-安息香酸
137	2-クロロ-5-((3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ベンゾイル)アミノ)- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.79 (d, 2H), 8.85 (d, 1H), 8.29-8.35 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 2.65 (s, 6H)	458	方法 120
138	2-クロロ-5-[(3-シクロプロピル-5-フルオロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	11.33 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.06 - 8.16 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.50 - 7.63 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 2.04 (ddd, 1H), 0.96 - 1.07 (m, 2H), 0.81 (ddd, 2H)	410	方法 226
139	<i>N</i> -{4-クロロ-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-メチルイソニコチンアミド	11.11 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 - 7.89 (m, 3H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)	367	2-メチルイソニコチン酸
140	<i>N</i> -{4-クロロ-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル}-2-シアノイソニコチンアミド	11.10 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 1H), 7.63 (s, 1H)	378	2-シアノイソニコチン酸

【表 3 - 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
141	2-クロロ-5-[(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	9.57 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.16 - 8.23 (m, 2H), .84 (s, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.52 (m, 1H), 7.16 - 7.27 (m, 3H)	405	2-フルオロ-5-クロロ安息香酸
142	2-クロロ-5-[(3-フルオロ-5-メチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	9.77 (s, 2H), 9.92 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.30 d, 1H), 8.10 - 8.12 (m, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d 1H), 7.51 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)	384	3-フルオロ-5-メチル安息香酸
143	<i>N</i> -(4-クロロ-3-[(ピリジン-3-イルアミノ)カルボニル]フェニル)-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド	10.74 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.86 - 6.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)	396	2-メチル-4-メトキシ安息香酸
144	2-クロロ-5-[(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.88 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.38 - 8.40 (m, 1H), 8.29 - 8.34 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.22 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.97 - 8.00 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H),	438	3-フルオロ-5-トリフルオロメチル安息香酸

【0149】

【表 3 - 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
145	2-クロロ-5-[(2,5-ジメチルベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.76 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.59 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)	380	2,5-ジメチル安息香酸
146	5-[(4-プロモ-3-メチルベンゾイル) アミノ]-2-クロロ- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.75 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.30 - 8.34 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.71 - 8.86 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 2.47 (s, 3H)	446	3-メチル-4-プロモ安息香酸
147	2-クロロ-5-[(3,4-ジメトキシベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.72 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.99 (s, 3H)	412	3,4-ジメトキシ安息香酸
148	2-クロロ-5-[(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.22 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H)	404	3-フルオロ-5-クロロ安息香酸

10

20

30

40

【 0 1 5 0 】

【表 3 - 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
149	2-クロロ-5-[(3,4-ジメチルベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.74 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.30 - 8.34 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 2.32 (s, 6H)	380	3,4-ジメチル安息香酸
150	2-クロロ-5-[(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.72 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.88 (dd, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	396	3-メチル-4-メトキシ安息香酸
151	2-クロロ-5-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.30 - 8.34 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.04 - 8.11 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 3.90 (s, 3H)	382	4-メトキシ安息香酸
152	2-クロロ-5-[(3,5-ジクロロベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.75 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.29 - 8.34 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H)	421	3,5-ジクロロ安息香酸

10

20

30

40

【 0 1 5 1 】

【表 3 - 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
153	2-クロロ-5-[(4-エトキシベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 4.15 (dd, 2H), 1.39 (t, 3H)	396	4-エトキシ安息香酸
154	2-クロロ-5-[[3-モルホリン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.83 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.17 (ddd, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 3.75 - 3.78 (m, 4H), 3.27 - 3.31 (m, 4H)	506	3-トリフルオロメチル-5-モルホリノ安息香酸
155	2-クロロ-5-[(3-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	11.24 (s, 1H), 10.51 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 - 8.48 (m, 1H), 8.06 - 8.16 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 - 7.66 (m, 2H), 7.28 - 7.43 (m, 2H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 0.95 - 1.04 (m, 2H), 0.70 - 0.79 (m, 2H)	393	方法 34
156	2-クロロ-5-[(3,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -ピリジン-3-イルベンズアミド	10.93 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 8.61 (dd 1H), 8.47 (d 1H), 8.36 (d 1H), 8.20 - 8.24 (m, 2H), 8.05 (d 1H), 7.78 (d 1H), 7.65 (dd 1H)	400	3,4-ジクロロ安息香酸

10

20

30

40

【表 3 - 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
157	N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	¹ H NMR (300 MHz) 10.72 (d, 2H), 10.51 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17 - 8.34 (m, 3H), 7.92 - 8.10 (m, 5H), 7.76 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 2.09 (s, 3H)	477	方法224およびN-(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド

10

【0153】

実施例158

N-(6-アセチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

N-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例215; 100 mg) のNMP (3 ml) 溶液に、トリブチル[(1E)-2-メトキシプロパ-1-エン-1-イル]スタナン (0.4 ml)、Pd(PPh₃)₄ (50 mg) をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を、80℃に10時間加熱した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブライン、飽和NaF水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを2NのHClに溶解させ、3時間室温にて攪拌した。EtOAc (3×25 ml) による水相の抽出物と有機相を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。蒸発させて茶色固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15分間) により精製した。表題化合物 (2 mg) をエバポレーションにより回収した。

20

NMR (300 MHz) 11.26 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8. -6 -8.63 (m, 3H), 7. -8 - 8.23 (m, 4H), 7.88 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), m/z 461。

【0154】

実施例159

N-{6-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

N-{6-[(2-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (方法99; 125 mg) のTHF溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (3 ml, 1.0M THF溶液) を添加し、得られた暗赤色溶液を室温にて2時間攪拌した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて薄紫色油状物を得て、それを逆相HPLC (5-95% ACN/ H₂O, 20分間) により精製した。表題化合物 (43 mg) をエバポレーションにより薄紫色固体として回収した。

40

NMR (300 MHz): 10.59 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.23-8.35 (m, 2H), 7.88-8.03 (m, 3H), 7.75-7.86 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.58-3.67 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); m/z 459。

【0155】

実施例160

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-[6-(グリコロイルアミノ)-5-メチルピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド

N-(6-{[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ}-5-メチルピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例316; 30 mg) のMeOH (3 ml) 溶液に、HCO₂NH₄およびHCO₂H (5 ml, 1:10 v/v) を添加し、得られた混合物を12

50

時間環流した。混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機相をNaCl_(sat)で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)}で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% ACN/H₂O, 15分間) により精製した。表題化合物(5 mg)をエバポレーションにより回収した。NMR (300 MHz): 10.55 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (s, 6H); m/z 486。

【0156】

実施例161

N-[6-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(6-シアノピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド (実施例321; 100 mg)のTHF (3ml)溶液に、LiAlH₄ (3 ml, 1.0M THF溶液)をゆっくり加え、得られた混合物を周囲温度で5分間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、酒石酸飽和溶液を、ガスの発生が止まるまでゆっくり加えた。混合物を濾過してアルミニウム塩を除去し、ろ液をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機相をNaCl_(sat)で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)}で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% ACN/H₂O, 15分間) により精製した。表題化合物(50 mg)をエバポレーションにより回収した。

NMR (300 MHz): 10.72 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.33 - 8.41 (bs, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 4.11 - 4.20 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.79 (s, 6H); m/z 429。

【0157】

実施例162

以下の化合物を、実施例161の手順により、適切な出発物質を用いて調製した。

【0158】

【表4】

Ex	化合物	NMR	M/z	SM
162	N-[5-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.99 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 2H), 8.01 - 8.11 (m, 2H), 7.88 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.53 - 7.68 (m, 2H), 4.13 (dd, 2H) 1.74 (s, 6H)	449	実施例313

【0159】

実施例163

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド (実施例299; 24 mg)のTHF (2 ml)溶液に、0℃にてNaH (5 mg)をゆっくり加え、混合物をこの温度で30分間攪拌した。MeI (0.05 ml)を添加し、混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、H₂Oを、ガスの発生が止まるまで添加した。混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配した。有機相をNaCl_(sat)で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)}で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15分間) により精製した。表題化合物(5.7 mg)をエバポレーションにより

回収した。

NMR (300 MHz): 10.89 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.50 (s, 2H) 3.35 (s, 3H) 2.10 (s, 3H), 1.76 (s, 6H); m/z 443。

【0160】

実施例164

2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-{[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-ベンズアミド

5-アミノ-2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンズアミド (方法79; 124 mg, 0.466 mmol)とDIEA (405 μ L, 2.33 mmol, 5.0当量)のTHF (2.0 ml)溶液を、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロライド (131 mg, 0.582 mmol, 1.25当量)で処理した。反応混合物を12時間25℃にて攪拌した。反応を10% NaOHで停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を、NaCl_(sat)次いでNa₂SO_{4(s)}で乾燥し、減圧下で除去した。残留物を、Gilson逆相プレパラトリ-HPLC (5-95% MeCN/H₂O)により直接精製し、75 mgの生成物を得た(35%)。

NMR: 11.11 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 3H), 8.03-7.93 (m, 3H), 7.63 (d, 1H); m/z 456。

【0161】

実施例165

2-クロロ-N-[6-(1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

N-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例215; 100 mg)のNMP (3 ml)溶液に、トリブチルビニルスズ (0.4 ml)、Pd(PPh₃)₄ (50 mg)をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を80℃に10時間加熱した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブライン、飽和NaF水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、これをアセトン/H₂O (1:1 v/v, 2 ml)混合物に溶解させた。N-メチルモルホリンオキサイド(60 mg)を添加し、次いで、OsO₄のt-BuOH (0.04 ml, 2.5 w/v)溶液を添加し、得られた混合物を周囲温度で12時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム(1N, 10 ml)溶液を添加し、得られた溶液を3時間室温にて攪拌した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15分間)により精製した。表題化合物(11 mg)をエバポレーションにより回収した。

NMR (300 MHz): 10.54 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.00-8.55 (m, 4H), 7.80 - 7.95 (m, 3H), 7.08-7.55 (m, 3H), 3.23-3.51 (m, 3H); m/z 480。

【0162】

実施例166

2-フルオロ-5-[(3-フルオロベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

5-アミノ-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド (方法75; 30.5 mg, 0.132 mmol)、3-フルオロ安息香酸 (20.5 mg, 0.145 mmol)およびDIEA (60 μ L, 0.35 mmol)のDMF (1.5 ml)溶液を、HATU (60 mg, 0.1584 mmol)で処理した。反応混合物を一晩25℃にて振盪した。水 (10 ml)をゆっくり加え、生成物を析出させた。得られた析出物を水 (10 ml)で洗浄し、単離し、70℃にて真空オーブンで一晩乾燥して、表題化合物32 mgを固体として得た(68%)。

NMR: 10.65 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.93-8.02 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 3H); m/z 353。

【0163】

実施例167-182

以下の化合物を、実施例166の手順により、5-アミノ-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド(方法75)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だ

った（超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリ－HPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー）。

【0164】

【表5-1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
167	5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.07-8.18 (m, 2H), 7.93-8.01 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 2.35 (s, 6H)	363	3,5-ジメチル安息香酸
168	5-[(3,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.66 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H)	371	3,5-ジフルオロ安息香酸
169	2-フルオロ-5-[(3-ヨードベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 3H), 7.32-7.43 (m, 3H)	461	3-ヨード安息香酸
170	5-[(3,5-ジメトキシベンゾイル)アミノ]-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.82 (s, 6H)	395	3,5-ジメトキシ安息香酸
171	2-フルオロ-5-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	10.74 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17-8.28 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)	349	3-メチル安息香酸

【0165】

10

20

30

40

【表 5 - 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
172	2-フルオロ-5- [(3-イソプロポキシ ベンゾイル)ア ミノ]- <i>N</i> -ピリジ ン-3-イルベンズ アミド	10.67 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92-8.02 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 4.70 (dt, 1H), 1.29 (d, 6H)	393	3-イソプロポキシ 安息香酸
173	5-([3-(ジメチル アミノ)ベンゾイ ル]アミノ)-2-フ ルオロ- <i>N</i> -ピリジ ン-3-イルベンズ アミド	10.65 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 2.96 (s, 6H)	378	3-(ジメチルアミ ノ)安息香酸
174	5-([3-(ジフルオ ロメチル)チオ] ベンゾイル]アミ ノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -ピリジン-3-イ ルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55-7.71 (m, 2H), 7.40 (m, 2H)	417	3-[(ジフルオロ メチル)チオ]安 息香酸
175	5-([3-クロロベン ゾイル]アミノ)- 2-フルオロ- <i>N</i> -ピ リジン-3-イルベ ンズアミド	10.67 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H)	369	3-クロロ安息香 酸
176	2-フルオロ-5- [(3-プロポキシベ ンゾイル)アミ ノ]- <i>N</i> -ピリジン- 3-イルベンズアミ ド	10.65 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.08-8.18 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.35- 7.46 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 4.00 (t, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)	393	3-プロポキシ安 息香酸

【0166】

【表 5 - 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
177	2-フルオロ-5- [(3-メトキシベン ゾイル) アミノ]- N-ピリジン-3-イ ルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.57-7.35 (m, 5H), 7.17 (d, 1H), 3.83 (s, 3H)	365	3-メトキシ安息 香酸
178	5-[(3-プロモ ベ ンゾイル)アミ ノ]-2-フルオロ- N-ピリジン-3-イ ルベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.39 (t, 2H)	414	3-プロモ安息香 酸
179	2-フルオロ-5- [(3-イソブトキシ ベンゾイル) アミ ノ]-N-ピリジン- 3-イルベンズアミ ド	10.66 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94-8.02 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 1.99-2.08 (m, 1H), 1.00 (d, 6H)	407	3-イソブトキシ 安息香酸
180	2-フルオロ-N-ピ リジン-3-イル-5- {[3-(トリフルオ ロメチル) ベンゾ イル]アミノ} ベ ンズアミド	10.67 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H)	403	3-(トリフルオロ メチル)-安息香 酸
181	5-{[3-(1-シアノー 1-メチルエチル) ベンゾイル]アミ ノ}-2-フルオロ- N-ピリジン-3-イ ルベンズアミド	10.64 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19-8.27 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 2.56 (s, 6H)	402	方法 19

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

【表 5 - 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
182	5-({3-[(ジメチル アミノ) スルホニ ル]ベンゾイル} アミノ)-2-フルオ ロ-Nピリジン-3- イルベンズアミド	10.66 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 1.75 (s, 6H)	442	方法 120

10

【0168】

実施例183

5-{{3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル}アミノ}-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド

5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル-安息香酸 (方法20; 200 mg, 0.620 mmol)、6-メチルピリジン-3-アミン (65 mg, 0.602 mmol) およびDIEA (0.32 ml, 1.86 mmol) のDMF (1.3 ml) 溶液を、HATU (354 mg, 0.930 mmol) で処理した。反応物を25℃で12時間攪拌した。次いで、反応をH₂O (5 ml) で停止させ、EtOAc (20 ml) で抽出した。有機相をNaCl_(sat) (50 ml) で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、黄色固体(208 mg)を得て、それをGilson逆相プレパラトリーHPLC (5-95% MeCN/H₂O, 20分間)により精製した。溶媒を減圧下で除去し、表題化合物の白色固体(116mg)を得た。

20

NMR: 11.01-11.30 (s, 1H), 10.37-10.68 (s, 1H), 9.01-9.32 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.93-8.13 (m, 3H), 7.68-7.88 (m, 3H), 7.59 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 2.56-2.76 (s, 3H), 2.23-2.43 (s, 3H), 1.45-1.92 (s, 6H); m/z 413。

【0169】

実施例184-317

以下の化合物を、実施例183の手順により、適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

30

【0170】

【表 6 - 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
184	5-{[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル)ベンゾイル] アミノ}-N-(6-メ トキシピリジ ン-3-イル)-2-メ チルベンズアミ ド	10.29-10.49 (s, 1H), 9.53-9.71 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02-8.11 (s, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.84- 7.92 (s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.82-4.03 (s, 3H), 2.29-2.43 (s, 3H), 1.63- 1.84 (s, 6H)	429	6-メトキシ-ピリ ジン-3-アミンお よび 方法 20
185	5-{[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル)ベンゾイル] アミノ}-2-メチ ル-N-(4-メチル ピリジン-3-イ ル)ベンズアミド	10.28-10.64 (s, 2H), 9.00-9.18 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.03-8.18 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80-7.87 (s, 1H), 7.72- 7.78 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.51-2.58 (s, 3H), 2.36-2.47 (s, 3H), 1.72-1.85 (s, 6H)	413	4-メチルピリジ ン-3-アミンおよ び 方法 20
186	5-{[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル)ベンゾイル] アミノ}-N-(4-メ トキシピリジ ン-3-イル)-2-メ チルベンズアミ ド	10.48-10.50 (s, 1H), 10.37-10.41 (s, 1H), 9.35-9.37 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.06-8.13 (s, 1H), 7.90-8.04 (m, 2H), 7.68-7.90 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.14-4.16 (s, 3H), 2.36-2.45 (s, 3H), 1.74-1.79 (s, 6H)	429	4-メトキシ-ピリ ジン-3-アミンお よび 方法 20

【0171】

10

20

30

【表 6 - 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
187	5-([3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ)-2-メチ ル-N-(6-モルホ リン-4-イルピリ ジン-3-イル)ベ ンズアミド	10.40-10.45 (s, 1H), 10.31-10.38 (s, 1H), 8.41-8.55 (s, 1H), 8.03-8.07 (s, 1H), 7.84-8.03 (m, 3H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.74 (t, 4H), 3.42 (t, 4H), 2.28-2.43 (s, 3H), 1.71-1.80 (s, 6H)	484	方法 84 および 方 法 20
188	5-([3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ)-2-メチ ル-N-(5-メチル ピリジン-3-イ ル)ベンズアミド	10.36-10.42 (s, 1H), 8.71-8.92 (s, 2H), 8.02-8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82-7.87 (s, 2H), 7.74 (d, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 4.17-4.29 (s, 2H), 1.71- 1.79 (s, 6H)	413	方法 100 および 方法 20
189	N-(5-クロロ ピ リジン-3-イル)- 2-メチル-5-([3- (トリフルオロメ チル) ベンゾイ ル]アミノ) ベン ズアミド	10.81-10.87 (s, 1H), 10.61-10.63 (s, 1H), 8.80-8.83 (s, 1H), 8.36-8.41 (s, 2H), 8.22-8.35 (m, 2H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.71- 7.90 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.35-2.41 (s, 3H)	434	5-クロロピリジ ン-3-アミンおよ び 方法 21
190	N-(5-メトキシ ピリジン-3-イ ル)-2-メチル-5- ([3-(トリフルオ ロメチル) ベン ゾイル]アミノ) ベンズアミド	10.79-10.83 (s, 1H), 10.59-10.63 (s, 1H), 8.63-8.69 (s, 1H), 8.25-8.38 (m, 2H), 8.15-8.22 (s, 1H), 7.91-8.07 (m, 3H), 7.77- 7.90 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.85-3.92 (s, 3H), 2.35-2.41 (s, 3H)	430	方法 118 および 方法 21

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

【表 6 - 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
191	<i>N</i> -(6-アミノ-5- プロモピリジン- 3-イル)-2-メチ ル-5-{[3-(トリ フルオロメチル) ベンゾイル]アミ ノ} ベンズアミ ド	10.54-10.63 (s, 1H), 10.32-10.42 (s, 1H), 8.18-8.45 (m, 4H), 8.00 (d, 1H), 7.92-7.94 (s, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 2.31-2.40 (s, 3H)	494	方法 77 および 方 法 21
192	<i>N</i> -(5-プロモ ピ リジン-3-イル)- 5-{[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ}-2-メチ ルベンズアミド	10.76-10.85 (s, 1H), 10.40-10.48 (s, 1H), 8.80-8.88 (s, 1H), 8.48-8.59 (s, 1H), 8.41-8.47 (s, 1H), 8.04-8.09 (s, 1H), 7.89- 8.00 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.33-2.42 (s, 3H), 1.69- 1.81 (s, 6H)	477	方法 119 および 方法 20
193	<i>N</i> -(5-プロモ ピ リジン-3-イル)- 2-メチル-5-{[3- (トリフルオロメ チル) ベンゾイ ル]アミノ} ベン ズアミド	10.77-10.87 (s, 1H), 10.60-10.62 (s, 1H), 8.82-8.86 (s, 1H), 8.53-8.55 (s, 1H), 8.47-8.48 (s, 1H), 8.24-8.36 (m, 2H), 7.72- 8.04 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 2.36-2.39 (s, 3H)	478	方法 119 および 方法 21
194	2-メチル- <i>N</i> -(5- メチルピリジン- 3-イル)-5-{[3- (トリフルオロメ チル) ベンゾイ ル]アミノ} ベン ズアミド	10.99-11.08 (s, 1H), 10.56-10.69 (s, 1H), 8.96-9.08 (s, 1H), 8.43-8.47 (s, 1H), 8.21-8.42 (m, 3H), 7.92-8.09 (m, 2H), 7.70- 7.89 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.42-2.49 (s, 3H), 2.33-2.41 (s, 3H)	413	方法 100 および 方法 21

10

20

30

40

【表 6 - 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
195	<i>N</i> -(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.65-10.70 (s, 1H), 10.41-10.46 (s, 1H), 8.53-8.58 (s, 1H), 8.19-8.26 (s, 1H), 8.02-8.09 (s, 1H), 7.89-8.02 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.30-2.42 (m, 6H), 1.67-1.81 (s, 6H)	446	方法 85 および 方法 20
196	5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]- <i>N</i> -(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ベンズアミド	10.60 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14-8.27 (m, 1H), 8.02-8.11 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.33-2.41 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	431	6-フルオロ-5-メチルピリジン-3-アミンおよび 方法20
197	<i>N</i> -(6-アミノ-5-ブromoピリジン-3-イル)-5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.26-10.53 (m, 2H), 8.36-8.46 (s, 1H), 8.23-8.33 (s, 1H), 8.04-8.12 (s, 1H), 7.70-7.99 (m, 4H), 7.52-7.69 (s, 1H), 7.22-7.41 (s, 1H), 2.34-2.39 (s, 3H), 1.71-1.81 (s, 6H)	492	方法 77 および 方法 20
198	5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]- <i>N</i> -(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ベンズアミド	10.67 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25-8.35 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 7.89-8.00 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 2.30-2.35 (m, 3H), 1.76 (s, 6H)	417	6-フルオロピリジン-3-アミンおよび 方法 20

【 0 1 7 4 】

10

20

30

40

【表 6 - 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
199	5-[[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ]-2-メチ ル-N-[6-(メチル アミノ) ピリジ ン-3-イル]ベン ズアミド	10.57-10.61 (s, 1H), 10.43-10.48 (s, 1H), 8.48-8.56 (s, 1H), 8.04-8.09 (s, 1H), 7.90-8.01 (m, 3H), 7.70-7.85 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 2.90-2.97 (s, 3H), 2.36-2.39 (s, 3H), 1.72-1.77 (s, 6H)	427	方法 93 および 方 法 20
200	2-メチル-N-[6- (メチルアミノ) ピリジン-3-イ ル]-5-[[3-(トリ フルオロメチル) ベンゾイル]アミ ノ] ベンズアミ ド	10.48-10.74 (m, 2H), 8.61-8.86 (s, 1H), 8.47-8.57 (s, 1H), 8.20-8.39 (m, 2H), 7.91-8.12 (m, 3H), 7.80 (dd, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.86-3.01 (s, 3H), 2.32-2.41 (s, 3H)	428	方法 93 および 方 法 21
201	N-(6-アセチルア ミノ-ピリジン- 3-イル)-5-[3- (シアノ-ジメチ ル-メチル)-ベン ゾイルアミノ]- 2-メチル-ベンズ アミド	10.65 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.89-8.30 (m, 5H), 7.83 (dd, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.61 (t, 3H), 7.32 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.04-2.21 (m, 3H), 1.56-1.91 (m, 6H)	455	N-(5-アミノピリ ジン-2-イル)アセ トアミド および 方法 20
202	N-(6-アミノ ピ リジン-3-イル)- 5-[[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ]-2-メチ ルベンズアミド	10.60-10.65 (s, 1H), 10.45-10.49 (s, 1H), 8.54-8.61 (s, 1H), 7.91-8.16 (m, 6H), 7.77 (dd, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 2.33-2.39 (s, 3H), 1.69-1.78 (s, 6H)	413	ピリジン-2,5-ジ アミンおよび 方 法 20

【 0 1 7 5 】

【表 6 - 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
203	<i>N</i> -メチル-5-[(2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル)アミノ]ニコチンアミド	10.76-10.83 (s, 1H), 10.59-10.63 (s, 1H), 8.99-9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.63-8.66 (s, 1H), 8.16-8.37 (m, 2H), 7.90-8.08 (m, 2H), 7.74-7.90 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.71-2.75 (q, 3H), 2.37-2.39 (m, 3H)	456	方法 133 および 方法 21
204	<i>N</i> -(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンズアミド	10.58-10.60 (s, 1H), 10.43-10.46 (s, 1H), 8.40-8.47 (s, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.86-8.01 (m, 3H), 7.71-7.87 (m, 4H), 7.63 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.34-2.39 (s, 3H), 2.19-2.23 (s, 3H), 1.72-1.79 (s, 6H)	427	方法 94 および 方法 20
205	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンズアミド	10.97-11.07 (s, 1H), 10.50-10.53 (s, 1H), 8.38-8.41 (s, 1H), 8.05-8.08 (s, 1H), 7.93-8.00 (m, 2H), 7.73-7.90 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 2.35-2.39 (s, 3H), 1.74-1.79 (s, 6H)	413	方法 95 および 方法 20
206	2-メチル- <i>N</i> -(6-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.55-10.65 (s, 1H), 10.32-10.45 (s, 1H), 8.37-8.45 (s, 1H), 8.24-8.36 (m, 2H), 7.90-8.09 (m, 3H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.49 (t, 4H), 2.32-2.40 (s, 3H)	484	方法 84 および 方法 21

【 0 1 7 6 】

【表 6 - 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
207	5-[5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンゾイル]アミノ-N-メチルニコチンアミド	10.76-10.83 (s, 1H), 10.59-10.63 (s, 1H), 8.99-9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.63-8.66 (s, 1H), 8.16-8.37 (m, 2H), 7.90-8.08 (m, 2H), 7.74-7.90 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.71-2.75 (q, 3H), 2.37-2.39 (m, 3H)	456	方法 133 および方法 20
208	N-(3-{[(5-プロモピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}-4-メチルフェニル)-2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチンアミド	10.80-10.86 (s, 1H), 10.65-10.73 (s, 1H), 8.79-8.87 (s, 2H), 8.50-8.55 (s, 1H), 8.46-8.49 (s, 1H), 8.00-8.05 (s, 1H), 7.80-7.94 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 2.36-2.43 (s, 3H), 1.75-1.79 (s, 6H)	478	方法 119 および方法 29
209	N-(5-クロロピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド	10.80-10.85 (s, 1H), 10.44-10.49 (s, 1H), 8.78-8.82 (s, 1H), 8.38-8.40 (s, 2H), 8.04-8.10 (s, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.35-2.41 (s, 3H), 1.72-1.78 (s, 6H)	432	5-クロロピリジン-3-アミンおよび方法 20
210	N-[6-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.62 (d, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.89 (s, 2H), 0.56-0.65 (m, 2H)	455	方法 243 および方法 21

【表 6 - 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
211	2-クロロ-N-[6-(シクロブチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.84 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 3H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 4.13 - 4.28 (m, 1H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 1.67 - 1.82 (m, 2H)	490	方法 244 および 方法 224
212	N-[6-(シクロブチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.43 (s, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 3H), 7.61 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.95 - 4.09 (m, 1H), 2.20 - 2.29 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.73 - 1.87 (m, 2H), 1.48 - 1.63 (m, 2H)	469	方法 244 および 方法 21
213	2-クロロ-N-[6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.80 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 - 8.02 (m, 3H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 1.22 (d, 6H)	477	方法 245 および 方法 224
214	N-[6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.54 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.22 - 8.32 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.68 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.86 - 4.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (d, 6H)	466	方法 245 および 方法 21

10

20

30

40

【表 6 - 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
215	<i>N</i> -(6-ブロモ ピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	10.99 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 2H), 8.17 - 8.25 (m, 1H), 8.04 - 8.14 (m, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 1H), 7.71 - 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, 2H)	499	6-ブロモピリジン-3-アミンおよび 方法 224
216	2-クロロ- <i>N</i> -(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	11.11 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.61 (d, 1H)	439	方法 252 および 方法 224
217	<i>N</i> -(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	10.84 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 - 8.35 (m, 3H), 8.15 - 8.21 (m, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.76 - 7.89 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 2.36 (s, 3H)	418	方法 252 および 方法 21
218	2-クロロ-5-[(3,5-ジメチルベンゾイル) アミノ]- <i>N</i> -(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 2.35 (s, 6H)	398	方法 79 および 3,5-ジメチル安息香酸

【 0 1 7 9 】

【表 6 - 1 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
219	<i>N</i> -(5-ブロモ ピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]ベンズアミド	11.00 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.42 - 8.51 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 2.35 (s, 6H)	460	方法 80 および 3,5-ジメチル安息香酸
220	5-[(3-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.69 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 3H), 3.80 - 3.88 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.93 - 2.06 (m, 1H), 0.92 - 1.03 (m, 2H), 0.69 - 0.79 (m, 2H)	402	方法 69 および 方法 34
221	2-クロロ-5-[(3-シクロプロピルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	10.91 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.89 - 7.96 (m, 2H), 7.62 - 7.74 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.28 - 7.34 (m, 1H), 3.84 - 3.88 (m, 3H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 1.00 (ddd, 2H), 0.72 - 0.83 (m, 2H)	422	方法 78 および 方法 34
222	5-[(3-シクロプロピル-5-フルオロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.93 - 11.07 (m, 1H), 10.42 (d, 1H), 8.69 - 8.82 (m, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (ddd, 1H), 0.97 - 1.07 (m, 2H), 0.76 - 0.87 (m, 2H)	420	方法 69 および 方法 226

【表 6 - 1 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
223	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド 塩酸塩	10.50 (s, 1H), 10.45 (s, 2H), 9.50 (s, br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.85-8.05 (m, 5H), 7.30 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)	568	方法 35 および 方法 70
224	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-[[4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンズアミド 塩酸塩	10.70 (s, 1H), 10.50 (m, 2H), 9.90 (brs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.90-8.10 (m, 5H), 7.40 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)	513	方法 23 および 方法 70
225	<i>N</i> -[3-([6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]-4-メチルフェニル]-2-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 塩酸塩	11.02 (s, 1H), 10.60 (m, 2H), 9.70 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.00-8.29 (m, 6H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)	513	方法 36 および 方法 70

【表 6 - 1 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
226	N-[3-({[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-4-メチルフェニル]-1,3,3-トリメチル-2-オキソインドリン-5-カルボキサミド	10.53 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 7.95 - 8.00 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)	485	方法 39 および 方法 70
227	N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{{[3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.66 (s, 1H), 10.43 - 10.50 (m, 2H), 9.52 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.82 - 7.88 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)	536	方法 201 および 方法 70
228	N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-{{[3-(2,3-ジヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド	8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.24 (d, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (d, 6H)	490	方法 43 および 方法 70

【表 6 - 1 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
229	N-[6-(アセチル アミノ)ピリジ ン-3-イル]-5- {[3-(1-シクロブ ロピル-1-メチル エチル)ベンゾ イル]アミノ}-2- メチルベンズア ミド	10.47 (s, 2H), 10.29 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (t, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.21 (s, 6H), 0.99 - 1.12 (m, 1H), 0.40 (d, 2H), 0.30 (d, 2H)	470	方法 44 および 方 法 70
230	N-[6-(アセチル アミノ)ピリジ ン-3-イル]-5- {[3-(1,1-ジメチ ルプロピル)ベ ンゾイル]アミ ノ}-2-メチルベ ンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.00 - 8.13 (m, 2H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 7.81 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.67 (q, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.64 (t, 3H)	458	方法 167 および 方法 70
231	N-[6-(アセチル アミノ)ピリジ ン-3-イル]-5- {[3-(1-シクロブ ロピル-1-ヒドロ キシエチル)ベ ンゾイル]アミ ノ}-2-メチルベ ンズアミド	8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.14 - 1.24 (m, 2H), 0.28 - 0.43 (m, 4H)	472	方法 46 および 方 法 70

【0183】

10

20

30

40

【表 6 - 1 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
232	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-((3-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]ベンゾイル)アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 - 8.11 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.00 - 1.13 (m, 1H), 0.34 - 0.49 (m, 4H)	458	方法 48 および 方法 70
233	5-[(3-クロロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.00 - 8.12 (m, 5H), 7.92 (dd, 2.17 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 2H), 7.34 (d, Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)	396	方法 69 および 3-クロロ安息香酸
234	5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.51 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)	390	方法 69 および 3,5-ジメチル安息香酸
235	5-[(3,4-ジメチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.55 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.81 (dd, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)	390	方法 69 および 3,4-ジメチル安息香酸

【 0 1 8 4 】

10

20

30

40

【表 6 - 1 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
236	5-[(3,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.55 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.21-8.80 (m, 4H), 8.10 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)	430	方法 69 および 3,4-ジクロロ安息香酸
237	5-[(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.56 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.06 - 8.07 (m, 2H), 8.02 - 8.04 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)	430	方法 69 および 3,5-ジクロロ安息香酸
238	5-[(3-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.57 (s 1H), 10.55 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.10 (dd, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)	414	方法 69 および 3- クロロ-5-フルオ ロ安息香酸
239	5-[(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)アミノ]- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.55 (s 1H), 10.15 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 3H), 7.86 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.82 - 6.90 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)	406	方法 69 および 3- メチル-4-メトキ シ安息香酸

【 0 1 8 5】

【表 6 - 1 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
240	5-[[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.70 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)	448	方法 69 および 3-メチル-5-トリフルオロメチル安息香酸
241	<i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-メチルベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.55 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)	376	方法 69 および 3-メチル安息香酸
242	2-メトキシ- <i>N</i> -ピリジン-3-イル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.52 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.26 - 8.31 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 - 8.00 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.92 (s, 3H)	416	方法 71 および 3-トリフルオロメチル安息香酸
243	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.70 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.92 - 8.02 (m, 4H), 7.76 - 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 5.40 (s, 2H)	435	方法 95 および 方法 224

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

【表 6 - 1 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
244	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.98 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.89 - 8.01 (m, 3H), 7.76 - 7.89 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 1.98 (s, 3H)	415	方法 95 および 方法 21
245	2-クロロ- <i>N</i> -[6-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.88 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 - 8.32 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.88 - 8.02 (m, 3H), 7.81 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.60 - 2.69 (m, 1H), 0.91 (d, 2H), 0.56 - 0.70 (m, 2H)	476	方法 243 および 方法 224
246	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-([3-[(2-シアノ-1 <i>H</i> -ピロール-1-イル)メチル]ベンゾイル]アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.38 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (dd, , 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)	487	方法 81 および 方法 228
247	2-メチル-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)- <i>N</i> -[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド	10.70 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.21 - 8.45 (m, 3H), 7.90 - 8.11 (m, 4H), 7.80 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H)	468	6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミンおよび 方法 21

【表 6 - 1 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
248	5-[(3-クロロ-4-メトキシベンゾイル) アミノ]-2-メトキシ-Nピリジン-3-イルベンズアミド	10.34 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (ddd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)	412	3-クロロ-4-メトキシ安息香酸 および 方法 71
249	2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル] アミノ]-N-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	10.56 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 - 8.02 (m, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 1.75 (s, 6H)	437	方法 214 および 方法 223
250	N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチル エチル)-5-フルオロベンゾイル] アミノ]-2-メチルベンズアミド	10.55 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	468	方法 229 および 方法 81
251	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-フルオロベンゾイル] アミノ]-N-(5-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-メチル ベンズアミド	10.77 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 3H), 7.78 - 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.56 - 4.78 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.72 (s, 6H), 1.32 (d, 6H)	476	方法 72 および 方法 229

【表 6 - 1 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
252	2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド	10.68 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 7.93 - 7.96 (m, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.56 - 7.64 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)	433	3-アミノ-6-ピコリン および 方法 223
253	N-{5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.95 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.57 - 8.64 (m, 2H), 8.23 - 8.32 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 2H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.38 (s, 3H)	507	方法 185 および 方法 21
254	2-クロロ-N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.97 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 2H), 7.90 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	469	方法 212 および 方法 223

10

20

30

【0189】

【表 6 - 2 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
255	5-{[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ}- <i>N</i> -(6- {[2-(ジメチルア ミノ) エチル]ア ミノ} ピリジン- 3-イル)-2-メチ ルベンズアミド	10.40 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 2H), 7.72 - 7.79 (m, 2H), 7.52-7.75 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.70 - 6.81 (bs, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.56 - 3.61 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	485	方法 189 および 方法 20
256	<i>N</i> -(3-{[(6-アミ ノ-5-クロロピリ ジン-3-イル)ア ミノ] カルボニ ル}-4-メチルフ ェニル)-2-(1-シ アノ-1-メチル エチル) イソニ コチンアミド	10.67 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)	451	方法 186 および 方法 29
257	<i>N</i> -(6-アミノ-5- クロロピリジン- 3-イル)-5-{[3- (1-シアノエチ ル) ベンゾイル] アミノ}-2-メチ ルベンズアミド	10.42 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 - 7.72 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 4.07 - 4.21 (q, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, 3H)	436	方法 81 および 3- (1-シアノエチル) 安息香酸

【表 6 - 2 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
258	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.50 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 - 8.20 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)	480	方法 81 および 3- (2-メチル-1,3-チ アゾール-5-イル) 安息香酸
259	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド	10.39 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.77 (d, 3H)	478	方法 81 および 方 法 203
260	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルプロピル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド	10.40 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (q, 2H), 1.73 (s, 3H), 0.88 (t, 3H)	464	方法 81 および 方 法 204

10

20

30

【表 6 - 2 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
261	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-([3-(1-シアノ-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.43 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	466	方法 81 および 方法 205
262	<i>N</i> -(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.76 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 - 8.09 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	450	方法 192 および 方法 223
263	<i>N</i> -(5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	11.17 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.69 (dd, 2H), 8.19 - 8.47 (m, 2H), 7.91 - 8.20 (m, 3H), 7.84 (t, 1H), 7.65 (d, 1H)	534	5-ブロモ-6-クロロピリジン-3-アミンおよび 方法 224

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

【表 6 - 2 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
264	2-クロロ-N-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.61 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 - 8.39 (m, 1H), 7.80 - 8.11 (m, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)	448	2,6-ジメチルピリジン-3-アミンおよび 方法 224
265	N-(6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.78 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.40-8.49 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 5H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.81 (s, 3H)	449	4-メチルピリジン-2,5-ジアミンおよび 方法 224
266	2-クロロ-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.65 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.42-8.54 (m, 3H), 7.41 - 7.79 (m, 5H), 7.12-7.31 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 2.84 (s, 3H)	434	4-メチルピリジン-5-ジアミンおよび 方法 224
267	2-クロロ-N-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.61 - 10.69 (m, 1H), 8.21 - 8.45 (m, 3H), 7.90 - 8.11 (m, 4H), 7.82 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 1H)	438	6-フルオロピリジン-5-ジアミンおよび 方法 224

【表 6 - 2 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
268	(R)-2-クロロ-N-{6-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.01 (s, 2H), 9.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.64 - 8.01 (m, 6H), 7.21 - 7.47 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 4H)	509	方法 246 および方法 224
269	2-クロロ-N-(6-{[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	9.98 (s, 2H), 9.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 4H), 7.62 - 7.89 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 3.88 (1H, m) 3.54-3.87 (4H, m)	509	方法 247 および方法 224
270	N-[6-(アセチルアミノ)-4-メチルピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.01 (s, 2H), 9.70 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.67 - 8.00 (m, 6H), 7.31-7.49 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.01 (s, 6H)	490	N-(5-アミノ-4-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド および 方法 224

【 0 1 9 4】

【表 6 - 2 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
271	2-クロロ-N-(2-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	¹ H NMR (300 MHz) 10.79 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.31 - 8.41 (m, 1H), 7.83 - 8.16 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.87 (s, 3H)	451	2-フルオロ-6-メチルピリジン-3-アミンおよび 方法 224
272	2-クロロ-N-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.50 (s, 2H), 9.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 - 8.17 (m, 4H), 7.70 - 7.82 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.11 - 7.32 (m, 2H), 3.76 - 3.88 (m, 4H), 3.11 - 3.30 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	517	方法 190 および 方法 224
273	N-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド		430	方法21 および 方法242

10

20

30

【表 6 - 2 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
274	2-クロロ-N-[6-(1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.85 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 - 8.10 (m, 3H), 7.77 - 7.91 (m, 3H), 7.60 - 7.73 (m, 2H), 7.40 (d, 1H),	501	方法 191 および方法 224
275	N-[6-[(4-アミノブチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.70 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.00 - 8.10 (m, 2H), 7.86 - 7.97 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.50 - 7.67 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.27 - 3.56 (m, 2H), 3.10 - 3.21 (m, 2H), 1.74 - 2.04 (m, 4H), 1.76 (s, 6H)	505	方法 248 および方法 224
276	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)ベンズアミド	10.52 (s, 2H), 9.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 - 8.22 (m, 4H), 7.70 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.09 - 7.47 (m, 2H), 3.77 - 3.88 (m, 4H), 3.11 - 3.34 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	483	方法 249 および方法 20

【 0 1 9 6 】

【表 6 - 2 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
277	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.49 (d, 3H), 8.64 (d, 1H), 8.17 - 8.30 (m, 2H), 7.88 - 8.09 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)	457	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド および方法 21
278	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.72 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (d, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 2.07 - 2.11 (m, 3H), 1.76 (s, 6H)	476	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド および方法 223
279	2-クロロ- <i>N</i> -[5-(1 <i>H</i> -ピロール-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.26 - 8.39 (m, 3H), 8.08 (d, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 6.35 (t, 2H)	485	方法 202 および方法 224
280	<i>N</i> -(5,6-ジアミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.24 - 8.35 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.74 - 7.85 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.34 (s, 3H)	430	方法 196 および方法 21

10

20

30

40

【表 6 - 2 8】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
281	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.44 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.31 (d, 1H),	469	方法 186 および 方法 224
282	<i>N</i> -(6-アミノ-5-ブromoピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.74 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.25 - 8.33 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.91 - 8.03 (m, 3H), 7.81 (t, 1H), 7.59 (d, 1H)	515	方法 187 および 方法 224
283	2-クロロ- <i>N</i> -(5-クロロピリジン-3-イル)-5-([3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 7.94 - 8.01 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 1.76 (s, 6H)	455	方法 215 および 方法 223
284	5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)- <i>N</i> -(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	11.00 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	427	方法 211 および 方法 20

10

20

30

40

【表 6 - 2 9】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
285	2-クロロ-5-([3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ)- <i>N</i> -(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	11.00 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84-8.09 (m, 5H), 7.78 (d, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)	451	方法 118 および 方法 223
286	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-5-([3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ)-2-メチルベンズアミド	10.44 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.72 (s, 6H)	450	方法 186 および 方法 20
287	2-クロロ- <i>N</i> -(5-クロロピリジン-3-イル)-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	11.07 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 - 8.50 (m, 4H), 8.06 (s, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.63 (d, 1H)	456	方法 215 および 方法 224
288	5-([3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ)- <i>N</i> -(6-ヒドロキシ-5-メチルピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.39 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 - 7.87 (m, 4H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	429	方法 216 および 方法 20

10

20

30

40

【表 6 - 3 0】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
289	2-クロロ-N-[5-メトキシ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.76 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.06 - 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.95 (s, 3H)	481	方法 195 および 方法 224
290	2-クロロ-N-[5-クロロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.24 - 8.36 (m, 3H), 7.89 - 8.06 (m, 4H), 7.80 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.83 (s, 3H)	485	方法 194 および 方法 224
291	N-[6-(アセチルアミノ)-5-クロロピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.70 (s, 1H), 8.21 - 8.33 (m, 2H), 7.97 - 8.02 (m, 2H), 7.67 - 7.89 (m, 6H), 7.44 (d, 1H), 2.08 (s, 3H)	513	方法 209 および 方法 224

【 0 2 0 0】

10

20

30

40

【表 6 - 3 1】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
292	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)-5-プロモピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.66 (s, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 7.97 - 8.00 (m, 2H), 7.67 - 7.89 (m, 6H), 7.43 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)	536	方法 208 および方法 21
293	2-クロロ- <i>N</i> -[5-クロロ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.87 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 - 8.02 (m, 3H), 7.75 - 7.85 (m, 2H), 7.52 - 7.65 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	484	方法 194 および方法 223
294	2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}- <i>N</i> -{6-[(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}ベンズアミド	10.75 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 2H), 7.86 - 7.99 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.52 - 7.67 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 3.28 - 3.52 (m, 4H), 3.08 - 3.28 (m, 4H), 1.84 - 2.06 (m, 6H), 1.76 (s, 6H)	547	方法 250 および方法 223

10

20

30

40

【表 6 - 3 2】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
295	2-クロロ-5-([3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ)- <i>N</i> -[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド	10.95 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 - 8.09 (m, 2H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 1.75 (s, 6H)	451	方法 242 および方法 223
296	<i>N</i> -[3-([6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]-4-クロロフェニル]-2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチンアミド	10.84 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 - 8.10 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)	479	<i>N</i> -(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド および方法 29
297	<i>N</i> -[6-(アセチルアミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル]-2-クロロ-5-([3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ)ベンズアミド	10.86 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.23 - 8.35 (m, 3H), 7.90 - 8.09 (m, 4H), 7.82 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)	509	方法 210 および方法 224

10

20

30

40

【 0 2 0 2 】

【表 6 - 3 3】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
298	2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ}- <i>N</i> -(6-エチルピリジン-3-イル)ベンズアミド	11.16 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (dd, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.57 - 7.72 (m, 3H), 2.88 (q, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.27 (t, 3H)	449	方法 213 および 方法 223
299	5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}- <i>N</i> -(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド		457	方法 20 および 方法 242
300	5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}- <i>N</i> -(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	10.87 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (s, 6H)	417	方法 252 および 方法 20

10

20

30

【 0 2 0 3 】

【表 6 - 3 4】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
301	5-([3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル)ベンゾイル] アミノ)- <i>N</i> -(6- {[3-(ジメチルア ミノ) プロピル] アミノ} ピリジ ン-3-イル)-2-メ チルベンズアミ ド	10.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66 - 7.87 (m, 4H), 7.62 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.39 (bs, 1H), 3.17 - 3.25 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (t, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 1.68 (m, 2H)	500	方法 193 および 方法 20
302	5-[(2-クロロ-5- {[3-(1-シアノ- 1-メチルエチル) ベンゾイル]アミ ノ} ベンゾイル] アミノ] ニコチ ンアミド	11.02 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 - 8.06 (m, 2H), 7.93 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.52 - 7.70 (m, 3H), 1.73 (s, 6H)	464	方法 134 および 方法 223
303	<i>N</i> -(6-クロロ ピ リジン-3-イル)- 5-([3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ)-2-メチ ルベンズアミド	10.75 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (s, 6H)	435	2-クロロピリジ ン-5-アミンおよ び 方法 20
304	2-クロロ- <i>N</i> -[5- (ヒドロキシメチ ル) ピリジン-3- イル]-5-([3-(ト リフルオロメチ ル) ベンゾイル] アミノ) ベンズ アミド	10.81 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 8.70 (d, 1 H) 8.24 - 8.33 (m, 3 H) 8.18 (s, 1 H) 7.92 - 8.03 (m, 3 H) 7.80 (t, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 5.39 (t, 1 H) 4.54 (d, 2 H)	451	方法 242 および 方法 224

【表 6 - 3 5】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
305	メチル 5-[(5-{[3-(1-シアノ-1-メチル エチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル ベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート		457	方法 20 および 方法 90
306	<i>N</i> -[5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 - 8.03 (m, 2H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.41 - 3.52 (m, 2H), 2.79 - 2.95 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s 6H)	488	方法 221 および 方法 21
307	<i>N</i> -(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.59 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.22 - 8.46 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (s 1H), 7.74 - 7.86 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 2.25 (s 3H)	451	方法 186 および 方法 21

【 0 2 0 5】

10

20

30

40

【表 6 - 3 6】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
308	5-[[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ}- <i>N</i> -(5-メ トキシ ピリジ ン-3-イル)-2-メ チルベンズアミ ド	10.84 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 - 7.99 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	430	方法 118 および 方法 20
309	5-[[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル) ベンゾイル] アミノ}- <i>N</i> -(5-イ ソプロポキシ ピ リジン-3-イル)- 2-メチルベンズ アミド	10.56 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.56 - 4.76 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.31 (d, 6H)	458	方法 219 および 方法 20
310	3-(1-シアノ-1- メチルエチル)- 2-フルオロ- <i>N</i> - (3-[[5-メトキ シピリジン-3-イ ル)アミノ] カル ボニル}-4-メチ ルフェニル) ベ ンズアミド	10.89 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 - 7.70 (m, 2H), 7.35- 7.41 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.79 (s, 6H)	448	方法 69 および 方 法 114

【 0 2 0 6 】

【表 6 - 3 7】

実施例	化合物	NMR	m/z	SM
311	5-[[3-(1-シア ノ-1-メチルエチ ル)ベンゾイル] アミノ}-N-[5- [3-(ジメチルア ミノ)プロポキ シ]ピリジン-3- イル]-2-メチル ベンズアミド	10.79 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.94 - 10.13 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 - 8.11 (m, 2H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 - 7.72 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.18 - 3.27 (m, 2H), 2.80 (d, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.22 (m, 2H), 1.72 (s, 6H)	501	方法 222 および 方法 20

10

【 0 2 0 7】

【表 7】

20

実施例	化合物	M/z	SM
312	N-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	449	方法 74 および 方法 223
313	2-クロロ-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-N-(5-シアノピリジン-3-イル)ベンズアミド	444	方法 223 およ び 方法 232
314	tert-ブチル 2-[(5-[[5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-イル]アミノ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレー ト	598	方法 82 および 方法 20
315	tert-ブチル 2-[(5-[[5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンゾイル]アミノ]ピリジン-3-イル]オキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレー ト	599	方法 220 およ び 方法 20
316	N-(6-[[[(ベンジルオキシ)アセチル]アミノ]-5-メチルピリジン-3-イル]-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンズアミド	576	方法 233 およ び 方法 20
317	2-クロロ-N-[6-アミノ-ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	435	ピリジン-2,5- ジアミンおよ び 方法 224

30

40

50

【0208】

実施例318

N-{6-[(アミノカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド

N-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例202; 314 mg, 0.760 mmol) の THF (5ml) 溶液に、水素化ナトリウム (145 mg, 3.04 mmol) とトリクロロアセチルイソシアネート (0.14 ml, 1.14 mmol) を添加し、反応混合物を一晩 25℃ にて攪拌し。混合物を H₂O と EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させて白色固体を得て、それを MeOH (10 ml) に溶解させて、アンモニアガスでパーズした。溶媒を蒸発させて黄褐色固体を得て、それを逆相 HPLC (5-55% MeCN/H₂O, 15 分間) により精製した。表題化合物 (65 mg) をエバポレーションにより白色固体として回収した。

NMR (300 MHz): 10.41 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 - 8.08 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.76 (s, 6H); m/z 457.

【0209】

実施例319

2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-[5-(ジメチルアミノ)-6-メチルピリジン-3-イル]ベンズアミド

N-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例312; 145 mg) の DMF (2 ml) 溶液に、0℃ にて Cs₂CO₃ (317 mg) を添加し、混合物をこの温度で 30 分間を攪拌した。MeI (0.81 ml) を添加し、混合物を室温にて 4 時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、H₂O を添加した。混合物を H₂O と EtOAc との間で分配した。有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相 HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15 分間、ヘキシルベンゼンカラムを用いた) により精製した。表題化合物 (3.4 mg) をエバポレーションにより回収した。

NMR (300 MHz): 10.79 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); m/z 478.

【0210】

実施例320

5-[(5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)アミノ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

メチル 5-[(5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (実施例305; 100 mg) の THF (1 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、Me₃Al-MeNH₂ 溶液で処理した。Me₃Al-MeNH₂ 溶液は、Me₃Al (0.35 ml, 1M THF 溶液) を MeNH₂ (0.35 ml, 1M THF 溶液) 溶液に -78℃ にてゆっくりと添加し、この溶液を 30 分間この温度で攪拌して調製する。反応混合物を一晩 25℃ にて攪拌する。混合物を EtOAc と H₂O との間で分配し、有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相 HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15 分間) により精製した。表題化合物 (2 mg) をエバポレーションにより回収した。

NMR (300 MHz): 10.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 - 8.50 (m, 2H), 7.70 - 8.18 (m, 6H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.19 - 7.51 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (s, 6H); m/z 456.

【0211】

実施例321

5-[3-(シアノ-ジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-N-(6-シアノ-ピリジン-3-イル)-2-メチル-ベンズアミド

5-[3-(シアノジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル-安息香酸 (方法20; 300

10

20

30

40

50

mg, 0.928 mmol)の SOCl_2 (5 ml)溶液を 80°C にて2時間環流した。次いで、5-アミノピリジン-2-カルボニトリル (221 mg, 1.86 mmol)のTHF (5 ml)溶液を、NaH (50%、鉱物油中) (111 mg, 2.32 mmol)で処理した。この反応物を 25°C にて1時間攪拌した。 SOCl_2 を第1の反応物から除去した後、得られた生成物をTHFに溶解させて第2の反応に添加し、 25°C にて30分間攪拌した。次いで、反応を H_2O (10 ml)で停止させ、EtOAc (25 ml)で抽出し、ブライン (50 ml)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、オレンジ色固体 (637 mg)を得て、それをGilson逆相プレバートリーHPLC (5-95% MeCN/ H_2O , 20分間)により精製して、黄色固体 (10 mg)を得た。

NMR (300 MHz): 11.07 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.22-8.36 (m, 2H), 7.95-8.08 (m, 3H), 7.73-7.92 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 2.48-2.51 (m, 6 H), 2.38 (s, 3H); m/z 424.

10

【0212】

実施例322

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド

N-(5-プロモピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例192; 256mg, 0.54mmol)、1H-ピラゾール-4-イルボロン酸 (125mg, 0.64mmol)、 Cs_2CO_3 (352mg 1.08mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (62mg, 0.054mmol)をマイクロ波管に入れ、ジオキサン (4ml)と水 (1ml)を添加した。マイクロ波管をマイクロ波 (Smith, Personal Chemistry (商標))中で加熱し、 180°C にて2000秒間加熱した。溶液を濾過し、EtOAcと水との間で分離した。有機相を、減圧下で乾燥、蒸発させた。粗生成物を逆相HPLC (5-75% MeCN/ H_2O , 15分間)で精製し、表題化合物 (75.6 mg, 30%)をエバポレーションにより回収した。

20

NMR (300 MHz) 10.88 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 3H), 7.80 - 7.93 (m, 3H), 7.63 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 2.20 (s 3H), 1.82 (s, 6H); m/z 466.

【0213】

実施例323-324

以下の化合物を、実施例322の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0214】

30

【表 8】

Ex	化合物	NMR	M/z	SM
323	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-[5-(1H-ピロール-2-ピリジンジン-3-イル)ベンズアミド	11.70 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (s, 6H)	465	1H-ピロール-2-イルボロン酸
324	tert-ブチル 2-[5-[(5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-3-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート		569	1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]ボロン酸

10

20

【0215】

実施例325

2-メチル-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド

30

磁気式攪拌棒を取り付けた10 ml 丸底フラスコに、Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0.038 mmol)、BINAP (47 mg, 0.075 mmol)、およびナトリウムt-ブトキシド (72 mg, 0.752 mmol)を添加した。トルエン (2 ml)、次いで、1-メチルピペラジン (56 mg, 0.564 mmol)を添加し、反応物を室温にて10分間攪拌し、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド (実施例193; 180 mg, 0.376 mmol)を添加した。得られた反応混合物を80℃に温め、12時間攪拌し、EtOAc(～100 ml)で冷却、希釈した。この有機相を分離漏斗中に注ぎ、飽和NaHCO₃(～100 ml)水溶液で洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを40 gのSiO₂カラム上でMeOH/EtOAc (1:10)を溶離液として用いて精製し、144 mg (77%)の表題化合物を白色固体として得た。

40

NMR (300 MHz): 10.91 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32-8.26 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 3.99-3.93 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); m/z 499。

【0216】

実施例326-336

以下の化合物を、実施例325の手順により、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド (実施例193)、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチルベンズアミド (実施例192)、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-[(3,5-ジメチルベン

50

ゾイル)アミノ]ベンズアミド (実施例219)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

【 0 2 1 7 】

【表 9 - 1】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
326	2-メチル-N-(5-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.30 (t, 4H), 2.37 (s, 3H)	485	モルホリン
327	N-[5-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ]ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.01 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32-8.27 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 2H)	514	N,N,N'-トリメチルプロパン-1,3-ジアミン
328	N-[5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.02 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 2H), 8.04 (dd, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.04 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)	443	N,N-ジメチルアミン
329	N-[5-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.02-7.92 (m, 4H), 7.82 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 3.29-3.20 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H)	501	N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン

10

20

30

40

【表 9 - 2】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
330	<i>N</i> -(5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]ピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.02 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)	487	2-メトキシ- <i>N</i> -メチルエタンアミン
331	<i>N</i> -(5-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]アミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.02 (dd, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.55 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)	530	1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタンアミン
332	<i>N</i> -(5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.72 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 3H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)	486	<i>N,N</i> -ジメチルエタン-1,2-ジアミン
333	<i>N</i> -(5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.72 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.30-8.24 (m, 3H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)	501	<i>N,N,N'</i> -トリメチルエタン-1,2-ジアミン

10

20

30

40

【表 9 - 3】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
334	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-2-メチル-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド	11.06 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.33-3.11 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)	498	1-メチルピペラジン
335	2-クロロ-5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]-N-(5-モルホリン-4-イルピリジン-3-イル)ベンズアミド	10.99 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.76 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 2.35 (s, 6H)	466	モルホリン
336	2-クロロ-N-{5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-[(3,5-ジメチルベンゾイル)アミノ]ベンズアミド	10.88 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (s, 6H)	481	N,N,N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミン

【0220】

実施例337

N-[5-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた10 ml 丸底フラスコに、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド（実施例193; 200 mg, 0.418 mmol）とMeCN（1.75 ml）を添加した。Et₃N（0.293 ml, 2.10 mmol）、次いで、プロパ-2-イン-1-アミン（58 mg, 1.05 mmol）、CuI（25 mg, 0.125 mmol）、およびPd(PPh₃)₄（96 mg, 0.084 mmol）を添加した。反応物を50℃に攪拌しながら12時間温め、室温に冷却し、50 mlのEtOAcで希釈し、SiO₂パッドで濾過した。SiO₂を追加の50 ml EtOAcで洗浄し、合わせたろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを40 gのSiO₂カラム上で

MeOH/EtOAc (1:10)を溶離液として用いて精製し、102 mg (55%)の表題化合物をオフホワイットの固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.82 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 8.46-8.40 (m, 2H), 8.31-8.27 (m, 3H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); m/z 453。

【0221】

実施例338-340

以下の化合物を、LD29の手順により、N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例193)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリ- HPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

【0222】

【表10】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
338	N-[5-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.73 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.34-8.26 (m, 4H), 7.97 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)	454	プロパ-2-イン-1-オール
339	2-メチル-N-[5-[3-(メチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル]-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.83 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 3H), 7.98-7.95 (m, 3H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)	467	N-メチルプロパ-2-イン-1-アミン
340	N-[5-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.82 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 3H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)	481	N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミン

【0223】

実施例341

N-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒とN-[5-(3-ヒドロキシプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例338; 45 mg, 0.100 mmol)を入れた25 mlの丸底に、MeOH (10 ml)を添加した。10% Pd/C (15 mg)を注意深く添加し、反応をバルーンを用いて1 atmのH₂下で起こした。反応物を12時間室温にて攪拌し、アルゴンでパージし、EtOAc (~15 ml)で希釈して、SiO₂パッドで濾過した。Si

10

20

30

40

50

O₂パッドを追加の25 ml EtOAcで洗浄し、合わせたろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを40 g SiO₂カラム上でEtOAcを溶離液として用いて精製し、44 mg (98%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.85 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.32-8.26 (m, 5H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 3.43 (t, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H); m/z 459。

【0224】

実施例342-343

以下の化合物を、実施例341の手順と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった（超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー）。

【0225】

【表11】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
342	2-メチル-N-{5-[3-(メチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル}-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.89 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.34-8.25 (m, 5H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H)	472	実施例 339
343	N-{5-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド	10.67 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.30-8.22 (m, 5H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.80 (t, 2H), 7.34 (d, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 2H)	486	実施例 340

【0226】

実施例344

2-クロロ-N-{5-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-3-イル}-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒と2-クロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド（実施例304; 0.200 g, 0.444 mmol）を入れた10 ml 丸底フラスコに、Et₃N (0.19 ml, 1.34 mmol)を添加した。反応物を0℃に氷浴中で冷却し、塩化メタンスルホン (0.05 ml, 0.578 mmol) をシリンジから滴下した。反応物をこの温度で15分間攪拌し、1-メチルピペラジン (0.500 ml, 4.44 mmol) をシリンジから添加した。反応物を室温に3時間以上攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液（～50 ml）に注いだ。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc（～50ml）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それを半量取用（semi-preparative）逆相HPLCにより精製して、0.190 g (80%)の表題化合物を淡黄色固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.95 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.33-8.26 (m, 4H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), m/z 533。

【 0 2 2 7 】

実施例345-351

以下の化合物を、実施例344の手順により、適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった（超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー）。

【 0 2 2 8 】

【表 1 2 - 1】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
345	2-メチル-N-[5-(モルホリン-4-イルメチル)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	10.80 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 3.76 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)	500	モルホリンおよび実施例 273
346	2-クロロ-N-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.04 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.77 (s, 6H)	477	N,N-ジメチルアミンおよび実施例 304
347	2-クロロ-N-[5-[(シクロプロピルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.00 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 0.85-0.76 (m, 4H)	490	シクロプロピルアミンおよび実施例 304
348	2-クロロ-N-[5-(ピペリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンズアミド	11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.36 (d, 2H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 6H)	518	ピペリジンおよび実施例 304

【 0 2 2 9 】

【表 1 2 - 2】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
349	2-クロロ-N-(5-[[2-メトキシエチル)(メチル) アミノ]メチル}ピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	11.03 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.32-3.25 (m, 5H), 2.75 (s, 3H)	522	2-メトキシ-N-メチルエタンアミンおよび 実施例 304
350	2-クロロ-N-(5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ]メチル}ピリジン-3-イル)-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	11.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.54-2.40 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)	534	N,N'-トリメチルエタン-1,2-ジアミンおよび 実施例 304
351	2-クロロ-N-[5-[(メチルアミノ)メチル]ピリジン-3-イル]-5-[[3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド	11.01 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.54-2.40 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)	463	メチルアミンおよび 実施例 304

【 0 2 3 0】

実施例352

2-メチル-N-{5-[(ピロリジン-3-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒とt-ブチル 3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (0.121 g, 0.603 mmol)を入れた25 ml 丸底フラスコに、MeOH (3 ml)と氷酢酸 (0.3 ml)を添加した。反応混合物に、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例244; 0.25 g, 0.603 mmol)を添加し、反応物を室温にて10分間攪拌した。得られた混合物にNaBH₃CNのTHF (1.21 ml)溶液 (1M)を添加し、反応物を4時間室温にて間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (~5 ml)で停止させた。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc (~50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それをMeOH (5 ml)に溶解させた。4N HClのジオキサン溶液 (~0.5 ml)を添加し、pHを3にした。反応物を室温にて12時間攪拌し、減圧下で濃縮して、それを半分取用 (semi-preparative) 逆相HPLCにより精製して、0.09 g (30%)の表題化合物を白色固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.97 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.91 - 8.05 (m, 4H), 7.76 - 7.89 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 3.27 - 3.38 (m, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.86 - 2.99 (m, 3H), 2.48 - 2.64 (m, 2H), 2.05 - 2.18 (m, 2H), 1.61 - 1.76 (m, 1H); m/z 499。

【0231】

実施例353-356

以下の化合物を、実施例352の手順により、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例244)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリ-HPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

10

【0232】

【表 1 3】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
353	2-メチル-N-[5-[(ピ ペリジン-4-イル メ チル)アミノ]ピリジ ン-3-イル]-5-{[3- (トリフルオロメチ ル) ベンゾイル]アミ ノ} ベンズアミド	10.82 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 7.76 - 7.89 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 3.30- 3.25 (m, 2H), 3.03 (d, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 1H)	512	tert-ブチ ル 4-ホル ミルピペ リジン-1- カルボキ シレート
354	N-[5-[(1H-イミダゾ ール-2-イルメチル) アミノ] ピリジン-3- イル]-2-メチル-5- {[3-(トリフルオロメ チル) ベンゾイル]ア ミノ} ベンズアミド	10.78 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.89 - 8.00 (m, 3H), 7.74 - 7.83 (m, 3H), 7.63 (s, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)	496	1H-イミダ ゾール-2- カルバル デヒド
355	N-[5-[(2-ヒドロキシ エチル)アミノ] ピリ ジン-3-イル]-2-メチ ル-5-{[3-(トリフル オロメチル) ベンゾ イル]アミノ} ベンズ アミド	10.92 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 3H), 7.76 - 7.84 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)	459	{[tert-ブ チル(ジメ チル)シリ ル]オキ シ]アセト アルデヒ ド
356	N-[5-[(2-アミノエチ ル)アミノ]ピリジン- 3-イル]-2-メチル-5- {[3-(トリフルオロメ チル) ベンゾイル]ア ミノ} ベンズアミド	10.91 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 - 8.01 (m, 3H), 7.76 - 7.84 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.36 (s, 3H)	458	tert-ブチ ル (2-オ キソエチ ル)カルバ メート

【 0 2 3 3】

実施例357

2-クロロ-N-[5-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-3-イル]-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ} ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた10 ml 丸底フラスコに、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例243; 80 mg, 0.184 mmol)を添加した。ピリジン (2.0 ml)、次いで、塩化メタンスルホニル (0.018 ml, 0.23 mmol)を添加した。反応物を50℃に温め、12時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (～

10

20

30

40

50

50ml) に注いだ。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc (～50ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを40 g SiO₂カラム上でEtOAcを溶離液として用いて精製して、50 mg (53%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.90 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.08 (s, 3H); m/z 514。

【0234】

実施例358

以下の化合物を、実施例357の手順により、N-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例202)と適当なSMを用いて調製した。さらなる精製が必要だった (ISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

【0235】

【表14】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
358	5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-[6-[(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	10.46 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)	493	塩化メタンスルホニル

【0236】

実施例359

N-[5-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた10 ml 丸底フラスコに、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例244; 200 mg, 0.482 mmol)を添加した。ピリジン (5.0 ml)、次いで、塩化アセチル(0.044 ml, 0.603 mmol)を添加した。反応物を12時間室温にて攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (～50ml) に注いだ。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc (～50ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それを40 g SiO₂カラム上でEtOAcを溶離液として用いて精製して、160 mg (73%)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.74 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); m/z 457。

【0237】

実施例360-361

以下の化合物を、実施例359の手順により、N-(6-アミノピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例202)と適当なSMを用いて調製した。一部の例では、さらなる精製が必要だった (超臨界流体、Gilson逆相プレパラトリーHPLCまたはISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー)。

【0238】

【表 15】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
360	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-N-[6-[(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド	10.50 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 3H), 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.10 (m, 9H)	499	2,2-ジメチルプロパノイルクロライド
361	5-[[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ]-N-[6-(シクロブチルカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド	10.48 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.02 - 8.13 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.80 - 7.90 (m, 2H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (d, 3H), 2.03 - 2.19 (m, 3H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.74 (s, 6H)	496	シクロブタンカルボニルクロライド

【0239】

実施例362

N-[5-[(アミノカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた25 ml 丸底フラスコに、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド（実施例244; 0.25 g, 0.603 mmol）を添加した。無水THF（3.0 ml）、次いで、トリクロロアセチルイソシアネート（0.286 ml, 2.40 mmol）を添加した。反応を1時間室温にて攪拌し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をNH₃のMeOH（10 ml）溶液（2N）に溶解させ、3時間室温にて攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、それを半分取用（semi-preparative）逆相HPLCにより精製して、0.132 g（49%）の表題化合物を白色固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.75 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.25 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 8.00 (m, 2H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); m/z 458。

【0240】

実施例363

N-[5-(ホルミルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた25 ml 丸底フラスコに、N-(5-アミノピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド（実施例244; 0.30 g, 0.723 mmol）を添加した。無水DCM（3.0 ml）、次いで、Et₃N（0.507 ml, 3.62 mmol）、酢酸ギ酸無水物（0.159 g, 1.80 mmol）を添加した。反応を4時間室温にて攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液（～50ml）に注いだ。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc（～50ml）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物

を得て、これを40 g SiO₂カラム上でEtOAcを溶離液として用いて精製して、171 mg (53%)の表題化合物を白色固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.73 (s, 1H), 10.57 (s, 2H), 8.58 - 8.69 (m, 3H), 8.33 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 2H), 7.76 - 7.87 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 2.36 (s, 3H); m/z 443。

【0241】

実施例364

2-メチル-N-[5-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒を取り付けた25 ml 丸底フラスコに、N-[5-(ホルミルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例363; 0.12 g, 0.271 mmol) を添加した。無水THF (3 ml) を添加し、反応混合物を0℃に氷浴で冷却した。水素化アルミニウムリチウム (15 mg, 0.394 mmol) を添加し、反応物を攪拌しながら3時間以上温めた。反応を注意深くH₂O (~10 ml) で停止させ、得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc (~50ml) で抽出した。合わせた有機抽出物MgSO₄で乾燥した、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを40 g SiO₂カラム上でEtOAcを溶離液として用いて精製して、68 mg (59%)の表題化合物を白色固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.86 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 7.95 - 8.01 (m, 2H), 7.73 - 7.86 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); m/z 430。

【0242】

実施例365

N-{5-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ]ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

磁気式攪拌棒とN-(5-{[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]アミノ}ピリジン-3-イル)-2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例331; 0.50 mg, 0.094 mmol) を入れた25 ml 丸底フラスコに、3 mlのHClのEt₂O溶液 (2N) を添加した。水 (0.05 ml) を添加し、反応物を2時間室温にて攪拌し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それを半量取用 (semi-preparative) 逆相HPLCにより精製して、0.037 g (80%)の表題化合物を白色固体として得た。

NMR (300 MHz): 11.00 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.02 (dd, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.79-3.54 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); m/z 489。

【0243】

実施例366

2-クロロ-N-{6-[(3-メトキシプロパノイル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド

2-クロロ-N-{6-アミノ-ピリジン-3-イル}-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}ベンズアミド (実施例317; 40mg) のDCM (0.5 ml) 溶液に0℃にて、3-メトキシプロパノイルクロライド (0.100 ml)、次いで、Et₃N (0.80 ml) を添加し、得られた混合物を室温にて3時間攪拌した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 15分間) により精製した。表題化合物 (4 mg) をエバポレーションにより回収した。

NMR (300 MHz): 10.64 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.18-8.47 (m, 3H), 7.82 - 7.96 (m, 3H), 7.43-7.66 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 3.69 - 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.11-2.21 (m, 2H); m/z 520。

【0244】

実施例367

5-({3-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]ベンゾイル}アミノ)-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

20

30

40

50

5-({3-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]ベンゾイル}アミノ)-2-メチル安息香酸 (方法54, 71 mg, 0.193 mmol)、3-アミノ-6-ピコリン (21 mg, 0.193 mmol) およびDIEA (0.10 ml, 0.58 mmol, 3.0当量)のDMF (2 ml) 溶液を、HATU (88 mg, 0.232 mmol, 1.2当量) で処理した。反応混合物を12時間40℃にて攪拌した。反応を10% NaOHで停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をNaCl_(sat) 次いでNa₂SO_{4(s)} で乾燥し、減圧下で除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(5% MeOH、EtOAc中)により直接精製して、70 mgの生成物を得た(73%)。

NMR: 11.16 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.51 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 2.78 (bs, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); m/z 459。

10

【0245】

実施例368

5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-N-(4-メチル-3-[(6-メチルピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}フェニル)ニコチンアミド

5-[(5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ピリジン-3-イル)カルボニル)アミノ]-2-メチル安息香酸 (方法55; 77 mg, 0.212 mmol)、3-アミノ-6-ピコリン (23 mg, 0.212 mmol) およびDIEA (0.12 ml, 0.64 mmol, 3.0当量)のDMF (2 ml) 溶液を、HATU (97 mg, 0.254 mmol, 1.2当量) で処理した。反応混合物を12時間40℃にて攪拌した。反応を10% NaOHで停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を、NaCl_(sat) 次いでNa₂SO_{4(s)} で乾燥し、減圧下で除去した。残留物をGilson逆相プレパラトリ-HPLC (5-95% MeCN/H₂O)により直接精製して、18 mgの生成物を得た(13%)。

20

NMR: 10.89 (s, 2H), 10.80 (s, 1H), 9.39 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 2.71 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); m/z 454。

【0246】

実施例369

N-{6-[(2-アミノエチル)アミノ]ピリジン-3-イル}-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド

Tert-ブチル[2-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]カルバメート (方法73; 331 mg, 1.24 mmol)を、5-[3-(シアノジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル安息香酸 (方法20; 400 mg, 1.24 mmol)、HATU (708 mg, 1.86 mmol)およびDIEA (0.65 ml, 3.72 mmol)のDMF溶液 (2.48 ml)と混合し、反応混合物を一晩25℃にて攪拌した。LC/MSにより、tert-ブチル[2-[(5-[(5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-2-イル)アミノ]エチル]カルバメートの生成を確認し、反応をH₂Oで停止させた。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて薄茶色固体(m/z 557)を得て、それをHClの1,4-ジオキサン溶液 (10 ml)に再溶解させ、25℃にて一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて茶色のゴム状固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 20分間)により精製した。表題化合物(44 mg)をエバポレーションにより茶色固体として回収した。

30

NMR (300 MHz): 10.41 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.28 - 8.50 (m, 1H), 8.01 - 8.12 (m, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 2H), 7.70 - 7.87 (m, 4H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.65 (s, 2H), 2.94 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.96 (m, 1H), 2.68 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 - 2.33 (m, 1H), 1.76 (s, 6H); m/z 457。

40

【0247】

実施例370

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-N-[5-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチルベンズアミド

N-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンズアミド (実施例205; 164 mg, 0.398 mmol)を、アセトンとナトリウム トリアセトキシボロハイドライド (337 mg, 1.59 mmol)のTHF溶液 (0.80 ml)と混合し、30

50

℃にて密閉した管の中で一晩加熱した。LC/MSにより、生成物の生成を確認し、混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させて黄色固体を得て、それを逆相HPLC (5-95% MeCN/H₂O, 20分間) により精製した。表題化合物 (40 mg) をエバポレーションにより白色固体として回収した。

NMR (300 MHz): 10.91 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 2H), 7.74 - 7.85 (m, 5H), 7.63 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.18 (m, 7H); m/z 456。

【0248】

実施例371

5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-(5-ピロリジン-2-イルピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

t-ブチル2-{5-[(5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチルベンゾイル)アミノ]ピリジン-3-イル}ピロリジン-1-カルボキシレート (実施例324; 50 mg) を MeOH (3 ml) に溶解させ、4NのHClの1,4-ジオキサン(2.5 ml)溶液を0℃にて添加し、得られた混合物を2時間室温にて攪拌した。溶媒を蒸発させ、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(32 mg)。

NMR (300 MHz): 10.72 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7. -3 - 7.81 (m, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.93-2.22 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), m/z 469。

20

【0249】

実施例372-373

以下の実施例は、実施例371の手順により、適当な出発物質を用いて行った。

【0250】

【表 1 6】

実施例	化合物	NMR	M/z	SM
372	5-{{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-[6-[(ピロリジン-2-イルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル]ベンズアミド	10.69 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.42 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.-2- 8.15 (m, 2H), 7.-1- 8.01 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.-5- 3.85 (m, 4H), 3.-3- 3.26 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.-9- 2.22 (m, 2H), 1.-3- 2.01 (m, 2H), 1.76 (s, 6H)	498	実施例 314
373	5-{{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-メチル-N-[5-(ピロリジン-2-イルメトキシ)ピリジン-3-イル]ベンズアミド	10.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.-8- 8.00 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.-5- 7.73 (m, 2H), 7.-5- 7.65 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.-0- 4.56 (m, 1H), 4.33 (t, 1H), 3.-9- 3.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.-6- 2.04 (m, 4H), 1.75 (s, 6H)	499	実施例 315

【0251】

出発物質の調製

方法1

3-シアノメチル-安息香酸 メチルエステル

メチル-3-(プロモメチル)ベンゾエート (13.5 g, 58.9 mmol) とスルホン酸シアン化物 (4.33 g, 88.4 mmol) の DMF (25 ml) および水 (1 ml) 懸濁液を 75℃ にて 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 ml) で停止させ、EtOAc (100 ml×3) で抽出した。合わせた有機分を減圧下で乾燥、濃縮した。得られた残渣を、ISCO システムを利用したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc) により精製して、7.2 g (70%) の無色の油状物を得た。
NMR: 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); m/z 175。

【0252】

方法2-7

以下の化合物を、方法1の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0253】

【表 17】

方法	化合物	m/z	SM
2	メチル 4-クロロ-3-(シアノメチル)ベンゾエート	210	方法 136
3	[4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-2-チエニル]アセトニトリル	393	方法 106
4	メチル 3-(シアノメチル)-5-メチルベンゾエート	189	方法 137
5	メチル 5-(シアノメチル)ニコチネート	177	方法 140
6	(2-フルオロ-3-メチルフェニル)アセトニトリル	150	1-(プロモ メチル)-2-フルオロ-3-メチルベンゼン
7	メチル 5-(シアノメチル)-2-フルオロベンゾエート	195	方法 141

10

【0254】

方法8

20

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)安息香酸 メチルエステル

3-シアノメチル-安息香酸 メチルエステル (方法1; 7.2 g, 41.1 mmol) の無水DMSO (80 ml) 溶液を、NaH (60%、鉱物油中, 4.9 g, 123.3 mmol) で処理した。ヨウ化メチルを0 °Cにて滴下した。反応混合物を25°Cにて12時間攪拌した。反応混合物を水 (200 ml) で停止させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機分を減圧下で乾燥、濃縮した。粗生成物を、ISC Oシステムを利用したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc) で精製して、5.5 g (66%) の無色の油状物を得た。

NMR: 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.62 (s, 6H); m/z 203。

【0255】

30

方法9-18

以下の化合物を、方法8の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0256】

【表 18】

方法	化合物	m/z	SM
9	2-メチル-2-(2-チエニル)プロパンニトリル	152	2-チエニル アセトニトリ ル
10	メチル 4-クロロ-3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾエート	238	方法 2
11	2-[4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル]-2-チエニル]-2-メチルプロパンニトリル	421	方法 3
12	メチル 3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-メチルベンゾエート	217	方法 4
13	メチル 5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ニコチネート	205	方法 5
14	メチル 5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2-フルオロベンゾエート	222	方法 7
15	2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチルプロパンニトリル	178	方法 6
16	メチル 2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエート	258	方法 89
17	2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロピル メチル エーテル	244	方法 179
18	2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル	298	方法 199 およ びヨウ化メチ ル

10

20

【0257】

方法19

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)安息香酸

30

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)安息香酸 メチルエステル (方法8; 5.5 g, 27.1 mmol) の 100 ml THF/MeOH/H₂O (3:1:1) 溶液を、水酸化リチウム (1.95 g) の 20 ml 水溶液で処理した。混合物を 25°C にて 12 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、得られた溶液を水で希釈し、次いで、10% HCl で酸性 (pH=1-3) にした。得られた白色固体 (4.83 g, 94%) を濾過し、水で洗浄し、乾燥した。

NMR: 13.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 1.60 (s, 6H); m/z 189。

【0258】

方法20-55

以下の化合物を、方法19の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

40

【0259】

【表 19 - 1】

方法	化合物	m/z	SM
20	5-[3-(シアノジメチル-メチル)-ベンゾイルアミノ]-2-メチル-安息香酸	336	方法 96
21	2-メチル-5-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-アミノ}安息香酸	323	方法 97
22	4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸	316	方法 143
23	4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸	247	方法 144
24	3-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)安息香酸	203	方法 115
25	3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)安息香酸	204	方法 116
26	4-クロロ-3-(1-シアノ-1-メチルエチル)安息香酸	224	方法 10
27	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]安息香酸	301	方法 145
28	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸	246	方法 146
29	5-{[2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチノイル]アミノ}-2-メチル安息香酸	323	方法 98
30	5-ピペリジン-1-イルニコチン酸	207	方法 234
31	5-モルホリン-4-イルニコチン酸	209	方法 235
32	5-(ジエチルアミノ)ニコチン酸	195	方法 236
33	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ニコチン酸	191	方法 13
34	3-シクロプロピル安息香酸	163	方法 237
35	4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸	303	方法 147
36	2-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸	248	方法 148
37	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルチオ)メチル]安息香酸	250	方法 253
38	[3-カルボキシ-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)フェニル]メタン スルホン酸ナトリウム	283	方法 254
39	1,3,3-トリメチル-2-オキシインドリン-5-カルボン酸	219	方法 218
40	3-{1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1-メチルエチル}安息香酸	271	方法 160

【表 19-2】

方法	化合物	m/z	SM
41	3-(1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル)安息香酸	188	方法 161
42	3-(1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル)安息香酸	202	方法 164
43	3-(2,3-ジヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)安息香酸	224	方法 166
44	3-(1-シクロプロピル-1-メチルエチル)安息香酸	205	方法 238
45	3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ安息香酸	209	方法 168
46	3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)安息香酸	206	方法 170
47	3-(1,1-ジフルオロエチル)安息香酸	186	方法 171
48	3-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]安息香酸	193	方法 172
49	3-(1-メチルシクロプロピル)安息香酸	177	方法 239
50	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[[メトキシ(メチル)アミノ]メチル]安息香酸	262	方法 174
51	3-(1,3-チアゾール-2-イル)安息香酸	205	方法 176
52	2-(3-プロモフェニル)-2-メチルプロパン酸	244	方法 16
53	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2-フルオロ安息香酸	208	方法 14
54	5-({3-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]ベンゾイル}アミノ)-2-メチル安息香酸	369	方法 182
55	5-[(5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]-2-メチル安息香酸	364	方法 183

【0261】

方法56

4-メチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸 メチルエステル

KOH (84 mg, 1.5 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液を 30 分間 25℃ にて攪拌した。次いで、上記スラリーを 4-メチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (306 mg, 1.5 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液で処理し、得られた混合物を 15 分間攪拌し、次いで、ヨードメタン (426 mg, 3 mmol) を混合物に添加した。反応物を 2 時間 25℃ にて攪拌し、次いで、水で停止した。得られた溶液を EtOAc で抽出した。有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。有機物を減圧下で除去して、表題化合物 327 mg (100%) を油状物として得た。

NMR: 8.10 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); m/z 218。

【0262】

方法57

2-メチル-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (1.4 g, 7.7 mmol) と 3-アミノアニリン (0.73 g, 7.7 mmol) の DMF (10 ml) 溶液を、HATU (2.2 g, 7.7 mmol) とピリジン (5 当量) で処理した。得られた溶液を 25℃ にて 48 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を ISCO システムを利用したカラムクロマトグラフィーで精製して、1.65 g (84% 収率) の表題化合物を白色結晶性固体として得た。

NMR (300 MHz): 10.82 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.35-8.39 (m, 2H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 2.68 (s, 3H); m/z

258。

【0263】

方法58-67

以下の化合物を、方法57の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0264】

【表20】

方法	化合物	m/z	SM
58	2-フルオロ-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	261	2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸
59	2-クロロ-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	278	2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
60	2-メチル-5-ニトロ-N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)ベンズアミド	308	2-メチル-5-ニトロ安息香酸 および 方法 186
61	N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロベンズアミド	288	2-メチル-5-ニトロ安息香酸 および 方法 118
62	2-クロロ-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-5-ニトロベンズアミド	309	2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 および 方法 118
63	N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-5-ニトロベンズアミド	315	2-メチル-5-ニトロ安息香酸および N-(5-アミノピリジン-2-イル)アセトアミド
64	2-メトキシ-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	273	2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸および 3-アミノピリジン
65	2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-ニトロベンズアミド	296	2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 および 方法 252
66	N-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-クロロ-5-ニトロベンズアミド	357	2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 および 方法119
67	N-(5-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-メチル-5-ニトロベンズアミド	316	方法219および2-メチル-5-ニトロ安息香酸

【0265】

方法68

5-アミノ-2-メチル-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

2-メチル-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド (方法57; 1.65グラム, 6.4 mmol) のMeOH溶液を、10% Pd/Cで処理し、45分間10 psiにてParr水素化器を用いて水素化した。触媒を濾過で除去し、溶媒を蒸発させた。粗生成物をISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィーで精製して、975ミリグラムの白色固体を得た(67%収率)。

NMR (300 MHz): 10.25 (s, 1H), 8.71-8.72 (m, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.01 (d, 1H)

, 8.18-8.23 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 4.96 (b s, 2H), 2.04 (s, 3H); m/z 228。

【0266】

方法69-74

以下の化合物を、方法68の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0267】

【表21】

方法	化合物	M/z	SM
69	5-アミノ-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	258	方法 61
70	N-[6-(アセチルアミノ)ピリジン-3-イル]-5-アミノ-2-メチルベンズアミド	285	方法 63
71	5-アミノ-2-メトキシ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	244	方法 64
72	5-アミノ-N-(5-イソプロポキシピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	286	方法 67
73	Tert-ブチル {2-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]エチル}カルバメート	253	方法 207
74	2-メチルピリジン-3,5-ジアミン	124	方法 200

【0268】

方法75

5-アミノ-2-フルオロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド

2-フルオロ-5-ニトロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド（方法58; 127 mg, 0.487 mmol）のMeOH（2 ml）溶液を、過剰の金属亜鉛と酢酸（150 μ l, 2.5 mmol）で処理した。反応物を30分間加熱して環流し、次いで、25℃に冷却した。固体を珪藻土パッドで濾過して除去し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、ISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物を得た（35 mg, 収率31%）。

m/z 231。

【0269】

方法76-82

以下の化合物を、方法75の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0270】

【表 2 2】

方法	化合物	m/z	SM
76	5-アミノ-2-クロロ-N-ピリジン-3-イルベンズアミド	248	方法 59
77	3-プロモピリジン-2,5-ジアミン	188	3-プロモ-5-ニトロ ピリジン-2- アミン
78	5-アミノ-2-クロロ-N-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアミド	278	方法 62
79	5-アミノ-2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンズアミド	267	方法 65
80	5-アミノ-N-(5-プロモピリジン-3-イル)-2-クロロベンズアミド	327	方法 66
81	5-アミノ-N-(6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド	278	方法 60
82	tert-ブチル 2-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]メチルピロリジン-1-カルボキシレート	294	方法 157

10

20

【0 2 7 1】

方法83

4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン

2-クロロ-5-ニトロピリジン (400 mg, 1.52 mmol) と DIEA (440 μ L, 1.52 mmol) の EtOH (10 ml) 溶液を、モルホリン (660 μ L, 4.56 mmol) で処理した。溶液を 70°C にて 12 時間に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。

30

M/z 211。

【0 2 7 2】

方法84

6-モルホリン-4-イルピリジン-3-アミン

4-(5-ニトロピリジン-2-イル)モルホリン (方法83; 418 mg, 2 mmol) の MeOH (5 ml) 溶液を、塩化アンモニウム (540 mg, 10 mmol) 水溶液 (5 ml) と鉄粉で処理した。得られた溶液を 78°C にて 2 時間加熱した。次いで、溶液を 50°C にて濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をアセトンに溶解させ、濾過して無機塩を除去した。次いで、有機相を減圧下で濃縮して、表題化合物質を得た。

M/z 179。

40

【0 2 7 3】

方法85

以下の化合物を、方法84の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 2 7 4】

【表 2 3】

方法	化合物	m/z	SM
85	6-クロロ-5-メチルピリジン-3-アミン	337	2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン

【0 2 7 5】

方法86

メチル 2-メチル-5-ニトロベンゾエート

10

2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (3.9 g, 21.5 mmol) の MeOH (20 ml) 溶液を、HCl_(g) で 10 分間処理した。次いで、反応を密閉したチューブにて 65°C 24 時間環流させた。溶媒を蒸発させてクリーム色固体 (4.8 g) を得て、それを EtOAc (200 ml) に溶解させ、H₂O (200 ml) とブライン (200 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、白色固体 (3.4 g) を得た。

M/z: 179。

【0 2 7 6】

方法87-91

以下の化合物を、方法86の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 2 7 7】

20

【表 2 4】

Ex	化合物	M/z	SM
87	メチル 3-アセチルベンゾエート	179	3-アセチル安息香酸
88	メチル 2-フルオロ-5-メチルベンゾエート	169	2-フルオロ-5-メチル 安息香酸
89	メチル (3-ブロモフェニル) アセテート	230	(3-ブロモフェニル)-酢酸
90	メチル 5-アミノピリジン-2-カルボキシレート	153	5-アミノピリジン-2-カルボン酸
91	メチル 2-クロロ-5-ニトロベンゾエート	216	2-クロロ-5-ニトロ安息香酸

30

【0 2 7 8】

方法92

メチル 5-アミノ-2-メチルベンゾエート

40

メチル 2-メチル-5-ニトロベンゾエート (方法86; 3.4 g) と 10% 炭素上パラジウム (67 mg) の MeOH (20 ml) 溶液を、H₂ で 48 時間処理した。次いで、反応混合物を珪藻土で濾過し、MeOH (20 ml) と EtOAc (10 ml) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、茶色の油状物 (2.7 g) を得た。

M/z 165。

【0 2 7 9】

方法93-95

以下の化合物を、方法92の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 2 8 0】

【表 2 5】

方法	化合物	m/z	SM
93	N ² -メチルピリジン-2,5-ジアミン	123	方法 132
94	3-メチルピリジン-2,5-ジアミン	123	3-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン
95	ピリジン-3,5-ジアミン	109	2-クロロ-3,5-ジニトロピリジン

10

【0 2 8 1】

方法96

メチル 5-{{3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル}アミノ}-2-メチルベンゾエート
 メチル 5-アミノ-2-メチルベンゾエート (方法92; 2.7 g, 16.4 mmol)、3-(シアノ-ジメチル-メチル)-安息香酸 (3.133 g, 16.6 mmol) および DIEA (8.67 ml, 49.8 mmol) の DMF (33 ml) 溶液を 0℃ にて、HATU (9.466 g, 24.9 mmol) で処理した。反応物を 25℃ にて 24 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (30 ml) で停止させ、次いで、EtOAc (100 ml) で抽出した。有機相を NaCl_(sat) (200 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、赤茶色の油状物 (5.58 g) の表題化合物を得た。

M/z 336。

20

【0 2 8 2】

方法97-99

以下の化合物を、方法96の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 2 8 3】

【表 2 6】

方法	化合物	m/z	SM
97	メチル 2-メチル-5-{{3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}アミノ}ベンゾエート	337	3-(トリフルオロメチル)-安息香酸
98	メチル 5-{{2-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチノイル}アミノ}-2-メチルベンゾエート	337	方法 112
99	N-{{6-[(2-{{tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)エチル]アミノ}ピリジン-3-イル}-2-メチル-5-{{3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル}アミノ}ベンズアミド	573	方法 188 および 方法 21

30

【0 2 8 4】

方法100

5-メチルピリジン-3-アミン

6-クロロ-5-メチルピリジン-3-アミン (方法85; 2 mmol) と 10%炭素上Pd(20% w/w) の MeOH (10 ml) 溶液を、H₂ で処理した。溶液を 25℃ にて 12 時間攪拌した。反応混合物を珪藻土パッドで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、表題化合物を得て、さらなる精製することなく使用した。

M/z 108。

40

【0 2 8 5】

方法101

t-ブチル(ジフェニル)(3-チエニルメトキシ)シラン

50

3-チエニルメタノール (5.0 g, 43.8 mmol) に、86 ml の DMF、次いで、イミダゾール (8.94 g, 131.4 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン (15.0 g, 54.7 mmol) で処理し、6 時間 25 °C まで攪拌し、250 ml 飽和 NH₄Cl 水溶液を添加して反応を停止させた。得られた混合物を EtOAc (3 × 125 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 ml) で 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗反応生成物を 120 g SiO₂ 上でヘキサン/EtOAc (10:1) 溶離液として用いて精製して、14.8 g の表題化合物を無色の油状物として得た (96 %)。

M/z 353。

【0286】

方法102

以下の化合物を、方法101の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0287】

【表27】

10

方法	化合物	m/z	SM
102	3-プロモ-5-({ <i>tert</i> -ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)メチル)ピリジン	427	方法 240

【0288】

方法103

2-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-メチルプロパンニトリル

THF (5.8 ml) を 2-メチル-2-(2-チエニル)プロパンニトリル (方法9; 0.260 g, 1.71 mmol) に添加し、反応混合物を -78 °C に冷却した。冷却した反応物に、1.26 ml の *t*-ブチルリチウム (1.7 M 溶液、ペンタン中) をシリンジで滴下した。得られた鮮黄色の混合物を 1 時間攪拌し、DMF (0.330 ml, 4.27 mmol) をシリンジから添加した。反応物を 6 時間、-78 °C にて攪拌し、25 ml の飽和 NH₄Cl 水溶液を添加して反応を停止させた。得られた混合物を EtOAc (3 × 25 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 ml) で 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、0.271 g の表題化合物を無色の油状物として得た (88 %)。

M / z 180。

【0289】

方法104

以下の化合物を、方法103の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0290】

【表28】

20

30

40

方法	化合物	m/z	SM
104	4-({ <i>tert</i> -ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)メチル)チオフエン-2-カルバルデヒド	381	方法 101

【0291】

方法105

4-({*t*-ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)メチル)-2-チエニル]メタノール

4-({*t*-ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)メチル)チオフエン-2-カルバルデヒド (方法104; 3.99 g, 10.48 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解させた。攪拌しながら、NaBH₄ (0.792 g, 20.96 mmol) を一度に添加した。1 時間後、反応を注意深く NH₄Cl_(sat) (~250 ml) 溶液で停止させた。得られた混合物を EtOAc (3 × 125 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン (250 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を得て、これを 120 g SiO₂ 上でヘキサン/EtOAc (5:2) を溶離液として用いて精製して、3.99 g の表

50

題化合物を無色の油状物として得た(98 %).

m/z 384.

【0292】

方法106

{[5-(プロモメチル)-3-チエニル]メトキシ}(t-ブチル)ジフェニルシラン

無水THF (45 ml) を[4-({[t-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2-チエニル]メタノール (方法105; 4.2 g, 10.98 mmol) 添加した。三臭化リン (3.56 g, 13.17 mmol) をシリンジで滴下し、反応物を1時間25℃にて攪拌し、 $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (250 ml) により反応を停止させた。反応混合物をEtOAc (2×250 ml) で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを120 g SiO_2 上でヘキサン/EtOAc (10:1) を溶離液として用い精製して、3.70 gの表題化合物を黄色の油状物として得た(76 %).

m/z 447.

【0293】

方法107

2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル]-2-メチルプロパンニトリル

無水THF (25 ml) を2-[4-({[t-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-2-チエニル]-2-メチルプロパンニトリル (方法11; 0.880 g, 2.10 mmol) に添加した。フッ化テトラブチルアンモニウムのTHF (5.25 mmol) 溶液 (1 M) をシリンジで滴下し、反応物を12時間25℃にて攪拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{sat})$ (50 ml) で反応を停止させた。反応混合物をEtOAc (2×500 ml) で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを40 g SiO_2 上でヘキサン/EtOAc (2:1) を溶離液として用いて精製して、0.270 gの表題化合物を無色の油状物として得た(71 %).

m/z 182.

【0294】

方法108

2-(4-ホルミル-2-チエニル)-2-メチルプロパンニトリル

DMSO (0.277 g, 3.55 mmol) に、10 mlの無水DCMを添加した。反応物を-78℃に冷却し、塩化オキサリル (0.225 g, 1.78 mmol) をシリンジで滴下し、反応物を30分間この温度で攪拌した。次いで、2-[4-(ヒドロキシメチル)-2-チエニル]-2-メチルプロパンニトリル (方法107; 0.270 g, 1.48 mmol) のDCM溶液 (1 M) をシリンジで滴下し、反応物を30分間この温度で攪拌した。次いで、トリエチルアミン (0.718 g, 7.40 mmol) を添加し、反応物を25℃に攪拌しながら1時間以上温め、 $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (250 ml) で反応を停止させた。次いで、反応混合物をEtOAc (2×50 ml) で抽出し、合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを40 g SiO_2 上でヘキサン/EtOAc (10:1) を溶離液として用いて精製して、0.262 gの表題化合物を無色の油状物として得た(99 %).

m/z 180.

【0295】

方法109

5-(1-シアノ-1-メチルエチル)チオフェン-2-カルボン酸

2-(5-ホルミル-2-チエニル)-2-メチルプロパンニトリル (方法103; 0.271 g, 1.51 mmol) に、7.5 mlのt-ブチルアルコールと4.5 mlの2-メチル-2-ブテンを添加した。反応混合物を、 NaClO_2 のあらかじめ混合した水溶液 (1.22 g, 13.60 mmol) と NaH_2PO_4 (1.45 g, 10.57 mmol) の H_2O 溶液 (7 ml) で滴下処理した。反応混合物を30分間25℃にて攪拌し、揮発分をロータリーエバポレーターで除去した。得られた粗生成物を $\text{NaHCO}_3(\text{sat})$ (1×50 ml) で洗浄し、EtOAc (3×25 ml) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 ml) で1回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して、0.265 gの表題化合物を白色固体として得た(90 %).

M/z 196.

【0296】

10

20

30

40

50

方法110

以下の化合物を、方法109の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0297】

【表29】

方法	化合物	m/z	SM
110	5-(1-シアノ-1-メチルエチル)チオフェン-3-カルボン酸	196	方法108

10

【0298】

方法1112-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イル)プロパンニトリル

2-フルオロ-4-メチルピリジン (1.00 g, 9.00 mmol)、2-メチルプロパンニトリル (2.48 g, 36 mmol) および無水トルエン (30 ml) を攪拌した。ヘキサメチルジシルアジドカリウム (13.5 mmol) を添加し、反応物を1時間環流し、25℃に冷却した。反応を $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ (50 ml) で停止させ、混合物をEtOAc (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを40 g SiO_2 上でヘキサン/EtOAc (5:1) を溶離液として用いて精製し、0.870 g の表題化合物を無色の油状物として得た (60 %)。

20

M/z 161。

【0299】

方法1122-(1-シアノ-1-メチルエチル)イソニコチン酸

水 (15 ml) を2-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イル)プロパンニトリル (方法111; 0.870 g, 5.43 mmol) に添加した。反応混合物を60℃に加熱し、 KMnO_4 (4.3 g, 27 mmol) を添加した。反応物を2時間加熱して環流し、次いで、珪藻土ベッドで濾過した。注意深く1N HClを添加することによりpHを4に調整し、水相をEtOAc (4×25 ml) で抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを40 g SiO_2 上でEtOAc/MeOH (10:1) を溶離液として用いて精製して、0.700 g の表題化合物を白色固体として得た (68 %)。

30

m/z 191。

【0300】

方法113-114

以下の化合物を、方法112の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0301】

【表30】

方法	化合物	m/z	SM
113	3-tert-ブチル安息香酸	179	1-tert-ブチル-3-メチルベンゼン
114	3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-2-フルオロ安息香酸	208	方法15

40

【0302】

方法115エチル 3-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)ベンゾエート

MeCN (8.70 ml) をエチル 3-プロモベンゾエート (0.500 g, 2.18 mmol) に添加した。トリエチルアミン (1.53 ml, 10.9 mmol)、次いで、3,3-ジメチルブタ-1-イン (0.27 g, 3

50

.27 mmol) を添加した。攪拌しながら、Pd(PPh₃)₄ (0.25 g, 0.21 mmol) と CuI (0.083 g, 0.436 mmol) を添加し、反応物を 60℃ にて 4 時間温めた。次いで、反応物を EtOAc (～50 ml) で希釈し、SiO₂ パッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を 40 g SiO₂ 上でヘキサン/EtOAc (10:1) を溶離液として用いて精製して、0.45 g の表題化合物を無色の油状物として得た (91 %)。

m/z 231。

【0303】

方法116

以下の化合物を、方法115の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0304】

【表31】

10

方法	化合物	m/z	SM
116	メチル 3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)ベンゾエート	218	メチル 3-プロモベンゾエートおよび 2-メチルブタ-3-イン-2-オール

【0305】

方法117

5-メトキシニコチン酸

メチル 5-ヒドロキシニコチネート (633 mg, 4.1 mmol) の DMSO (7 ml) 溶液を、水酸化カリウム (918 mg, 16.4 mmol) で処理した。溶液を 25℃ にて 1 時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (2.0 M THF 溶液, 2.25 ml, 4.5 mmol) を添加した。溶液をさらに 1 時間攪拌した。反応を H₂O で停止させ、EtOAc で抽出した。水相を減圧下で濃縮し、494 mg の粗生成物を得た (78.8%)。

M/z 153。

【0306】

方法118

5-メトキシピリジン-3-アミン 塩酸塩

5-メトキシニコチン酸 (方法117; 494 mg, 3.24 mmol) と DIEA (1.1 ml, 6.5 mmol) の t-BuOH (16 ml) 溶液を、ジフェニルホスホリルアジド (1.4 ml, 6.5 mmol) で処理した。得られた溶液を 85℃ にて 5 時間加熱した。次いで、溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を HCl のジオキサン (20 ml) 溶液 (4.0 M) に溶解させた。溶液を 25℃ にて 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、392 mg (75.4%) の表題化合物を塩酸塩として得た。

M/z 124。

【0307】

方法119

以下の化合物を、方法118の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0308】

【表32】

40

方法	化合物	m/z	SM
119	5-プロモピリジン-3-アミン	173	5-プロモニコチン酸

【0309】

方法120

3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]安息香酸

3-(クロロスルホニル)安息香酸 (2.60 g, 12 mmol) の DCM (20 ml) 溶液を、ジメチルアミン (2.0 M THF 溶液, 20 ml, 40 mmol, 3.3 当量) で処理した。30 分後、反応を 10% HC

50

1で停止させ、EtOAcで抽出した。有機相を $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ で洗浄し、次いで、 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ で乾燥した。次いで、有機物を減圧下で除去して1.80 gを得た（65%）。

m/z 229。

【0310】

方法121-131

以下の化合物を、方法120の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0311】

【表33】

方法	化合物	m/z	SM
121	3-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-安息香酸	241	アゼチジン
122	3-[(シクロプロピルアミノ)スルホニル]安息香酸	241	シクロプロピルアミン
123	3-[[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]安息香酸	300	ピペリジン-3-イルメタノール
124	3-[[2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]安息香酸	300	ピペリジン-2-イルメタノール
125	3-[[メトキシ(メチル)アミノ]スルホニル]安息香酸	246	(メトキシアミノ)-メタン
126	3-[[2,3-ジヒドロキシプロピル(メチル)アミノ]スルホニル]安息香酸	304	3-(メチルアミノ)プロパン-1,2-ジオール
127	3-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]安息香酸	286	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミン
128	3-(モルホリン-4-イルスルホニル)安息香酸	272	モルホリン
129	N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド	187	3-ピリジンスルホニルクロライド塩酸塩およびジメチルアミン
130	3-(アミノスルホニル)安息香酸	202	アンモニア
131	3-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル]安息香酸	300	ピペリジン-4-イルメタノール

【0312】

方法132

N-メチル-5-ニトロピリジン-2-アミン

2-クロロ-5-ニトロピリジン（400 mg, 1.52 mmol）溶液を、メチルアミンのMeOH（5 ml）溶液（2.0 M）に溶解させた。溶液を70℃にて12時間に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。

m/z 153。

【0313】

方法133

5-アミノ-N-メチルニコチンアミド

5-アミノニコチン酸（414 mg, 3 mmol）、DIEA（1.57 ml, 9 mmol）およびメチルアミン（2.0 M THF溶液, 4.5 ml, 9 mmol）のDMF（10 ml）溶液を、HATU（1.71 g, 4.5 mmol）で

処理した。反応物を5時間攪拌し、次いで、H₂O (30 ml)で反応を停止させた。反応混合物をEtOAc (50 ml)で抽出し、NaCl_(sat) (20 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。有機物を減圧下で除去した。

m/z 151。

【0314】

方法134

以下の中間体を、方法133の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0315】

【表34】

方法	化合物	m/z	SM
134	5-アミノニコチンアミド	138	アンモニア

10

【0316】

方法135

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸 メチルエステル

4-メチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸 メチルエステル (方法56; 327 mg, 1.5 mmol)、NBS (267 mg, 1.5 mmol)および触媒量の過酸化ベンゾイルのCCl₄ (10 ml)懸濁液を3時間加熱して環流した。反応混合物を25℃に冷却し、シリカゲルパッドで濾過し、DCMで洗浄した。有機物を減圧下で除去し、粗生成物をISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc)で精製して、252 mgを得た(56.5%)。

NMR: 7.70-8.25 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); m/z 297。

20

【0317】

方法136-142

以下の化合物を、方法135の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0318】

【表 3 5】

方法	化合物	m/z	SM
136	メチル 3-(ブロモメチル)-4-クロロベンゾエート	264	メチル 4-クロロ-3-メチルベンゾエート
137	メチル 3-(ブロモメチル)-5-メチルベンゾエート	243	メチル 3,5-ジメチルベンゾエート
138	メチル 3-(ブロモメチル)-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾエート	296	方法 12
139	メチル 2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート	298	メチル 2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート
140	メチル 5-(ブロモメチル)ニコチネート	231	メチル 5-メチルニコチネート
141	メチル 5-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゾエート	248	方法 88
142	メチル 4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート	298	メチル 4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

10

20

【0 3 1 9】

方法143

メチル 4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート

30

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸 メチルエステル (方法135; 252 mg, 0.85 mmol)、N-エチル ピペラジン (193 mg, 1.70 mmol) および炭酸カリウム (235 mg, 1.70 mmol) の混合物を MeCN (10 ml) 中で、80℃にて4時間攪拌した。次いで、反応混合物をシリカゲル上に通し、ISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc) で精製し、172 mgを得た(61.5%)。

NMR: 8.20 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.40 (bs, 8H), 2.30 (q, 2H), 0.98 (t, 3H); m/z 330。

【0 3 2 0】

方法144-145

40

以下の化合物を、方法143の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 3 2 1】

【表 3 6】

方法	化合物	m/z	SM
144	メチル 4-[(ジメチルアミノ)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート	261	ジメチルアミンおよび 方法 135
145	メチル 3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾエート	315	メチル ピペラジン および 方法 138
146	メチル 3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(ジメチルアミノ)メチル]ベンゾエート	260	ジメチルアミンおよび 方法 138
147	メチル 4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート	317	メチル ピペラジン および 方法 142
148	メチル 2-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート	262	ジメチルアミンおよび 方法 139

10

【0 3 2 2】

方法149

N-シクロプロピル-5-ニトロピリジン-2-アミン

磁気式攪拌棒と2-ブロモ-5-ニトロピリジン (1.00 g, 4.92 mmol) を入れた100 ml 丸底フラスコに、EtOH (20 ml) を添加した。Et₃N (2.80 ml, 20 mmol)、次いで、シクロプロピルアミン (0.86 g, 15 mmol) を添加し、反応物を70℃に攪拌しながら4時間温め、室温に冷却した。次いで、粗反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (~150 ml) で反応停止した。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、~150 mlのEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物0.850 g (96%)を黄色固体として得て、さらに精製することなく使用した。

m/z 180。

20

30

【0 3 2 3】

方法150-158

以下の化合物を、方法149の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 3 2 4】

【表 3 7】

方法	化合物	m/z	SM
150	<i>N</i> -イソプロピル-5-ニトロピリジン-2-アミン	182	イソプロピルアミン
151	(2 <i>R</i>)-3-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-1,2-ジオール	214	(2 <i>R</i>)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール
152	2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-1,3-ジオール	214	2-アミノプロパン-1,3-ジオール
153	1-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピペラジン	209	ピペラジン
154	5-ニトロ- <i>N</i> -(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ピリジン-2-アミン	251	(3-ピロリジン-1-イルプロピル)アミン
155	<i>N</i> -(5-ニトロピリジン-2-イル)ブタン-1,4-ジアミン	211	ブタン-1,4-ジアミン
156	<i>N</i> -(2-[(<i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ]エチル)-5-ニトロピリジン-2-アミン	298	2-((<i>tert</i> -ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)エチルアミン
157	<i>tert</i> -ブチル 2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	323	<i>tert</i> -ブチル 2-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
158	<i>N</i> -シクロブチル-5-ニトロピリジン-2-アミン	194	シクロブチルアミン

【0 3 2 5】

方法159

メチル 3-{[(ジメチルアミノ)スルホニル]メチル}ベンゾエート

[3-(メトキシカルボニル)フェニル]メタンスルホン酸ナトリウム(方法225; 3.3 g, 13.0 mmol)のDCM溶液に-40℃にてPCl₅を添加した。反応物を攪拌しながら4時間以上温めた。粗反応物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それをEtOAc/ヘキサン(3:1)を溶離液として用いるISCO精製に供し、372の塩化スルホニル中間体を得た。次いで、中間体をK₂CO₃、HNMe₂およびDCM溶液で希釈した。反応混合物を10分間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、EtOAc/ヘキサン(1:4)を用いてISCOで精製して、165 mg (5%)の表題化合物を黄色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz): 7.95 - 8.03 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (s, 6H)。

【0 3 2 6】

方法160

メチル 3-{1-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-1-メチルエチル}ベンゾエート

メチル 3-{[(ジメチルアミノ)スルホニル]メチル}ベンゾエート(方法159; 165 mg, 0.642 mmol)の無水THF(5 ml)溶液を、NaHMDs(1.4 ml, 1.41 mmol)で-78℃にて処理した。すぐに、ヨードメタン(0.1 ml, 1.61 mmol)を添加し、反応混合物を徐々に室温に温めさらに2時間攪拌した。次いで、反応混合物をNH₄Cl水溶液で反応停止させ、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、ISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1:5)で精製して、85 mg (47%)の表題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz): 8.26 (s, 1H), 7.97 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.55 - 2.67 (m, 6H), 1.86 (s, 6H)。

【0327】

方法161

以下の化合物を、方法160の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0328】

【表38】

方法	化合物	M/z	SM
161	メチル 3-[1,1-ジメチル-3-(トリメチルシリル)プロパ-2-イン-1-イル]ベンゾエート	276	方法162

10

【0329】

方法162

メチル 3-[3-(トリメチルシリル)プロパ-2-イン-1-イル]ベンゾエート

トリメチルシリル アセチレン (2.4 ml, 17.0 mmol) を、メチル 3-(ブロモメチル)ベンゾエート (3.0 g, 13.1 mmol)、 Pd_2dba_3 (300 mg, 0.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (343 mg, 1.3 mmol)、 Cs_2CO_3 (6.0 g, 18.3 mmol) および CuI (187 mg, 1.0 mmol) の THF (50 ml) 溶液に添加した。反応混合物を一晩 50°C にて攪拌した。混合物を室温まで冷却した後、 EtOAc (～100 ml) で希釈し、ブラインで洗浄した。次いで、混合物を珪藻土パッドで濾過し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を SiO_2 上でヘキサン/ EtOAc (4:1) を溶離液として用いて精製して、2.2 g (67 %) の表題化合物を得た。

20

^1H NMR (300 MHz): 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 0.21 (s, 9H)。

【0330】

方法163

メチル 3-(1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル)ベンゾエート

メチル 3-[1,1-ジメチル-3-(トリメチルシリル)プロパ-2-イン-1-イル]ベンゾエート (方法161; 170 mg, 0.62 mmol) の無水 MeOH (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.2 g, 9.3 mmol) を添加した。反応物を一晩室温にて攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、 EtOAc /ヘキサン (1:5) を溶離液として用いる ISCO 精製に供し、180 mg (70 %) の表題化合物を無色の油状物として得た。

30

^1H NMR (300 MHz): 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 1.61 (s, 6H)。

【0331】

方法164

メチル 3-(1,1-ジメチルブタ-2-イン-1-イル)ベンゾエート

メチル 3-(1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル)ベンゾエート (方法163; 100 mg, 0.49 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を -78°C に冷却した。 LiHMDS の THF (0.55 ml, 0.55 mmol) 溶液 (1M)、次いで、ヨウ化メチル (46 μL , 0.743 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を室温まで2時間以上温め、次いで、ブラインで反応停止させた。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、100 mg (93%) の表題化合物を得て、さらに精製することなく使用した。

40

^1H NMR (300 MHz): 8.19 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.83 - 1.88 (m, 3H), 1.56 (s, 6H)。

【0332】

方法165

メチル 3-(1,1-ジメチルプロパ-2-エン-1-イル)ベンゾエート

メチル 3-[1,1-ジメチル-3-(トリメチルシリル)プロパ-2-イン-1-イル]ベンゾエート (

50

方法161; 300 mg, 1.49 mmol)とキノリン (4滴)の無水トルエン (5 ml) 溶液にリンドラー触媒 (50 mg)をH₂雰囲気下でを添加した。反応混合物を5時間室温にて攪拌し、珪藻土で濾過した。ろ液を減圧下で濃縮して、170 mg (56 %)の表題化合物を得て、さらに精製することなく使用した。

¹H NMR (300 MHz): 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 6.01 (dd, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.03 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.41 (s, 6H)。

【0333】

方法166

メチル 3-(2,3-ジヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)ベンゾエート

メチル 3-(1,1-ジメチルプロパ-2-エン-1-イル)ベンゾエート (方法165; 0.273 g, 1.33 mmol)のt-BuOH (2 ml) およびH₂O (2 ml) 溶液に、NMOとK₂OsO₄(H₂O)₂を添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌し、30 mgのNa₂SO₃で反応を停止させた。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、240 mg (75 %)の未精製の表題化合物を得て、さらに精製することなく使用した。

¹H NMR (300 MHz): 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.37 (t, 1H), 1.38 (d, 6H)。

【0334】

方法167

3-(1,1-ジメチルプロピル)安息香酸

3-(1,1-ジメチルプロパ-2-イン-1-イル)安息香酸 (方法41; 170 mg, 0.90 mmol)の無水MeOH (5 ml) 溶液を、Pd/C (17 mg)で処理した。反応混合物をバルーンを用いH₂雰囲気下に置き、12時間室温にて攪拌した。次いで、反応混合物を珪藻土パッドで濾過し、ろ液を減圧下で濃縮して、150 mg (86%)の表題化合物を得て、さらに精製することなく使用した。

M/z 192。

【0335】

方法168

メチル 3-([(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ}ベンゾエート

メチル 3-イソシアネートベンゾエート (1.0 g, 5.64 mmol)のジクロロエタン溶液にトリエチルアミン (2.36 ml, 16.9 mmol)とジメチルアミン塩酸塩 (550 mg, 6.74 mmol)を添加した。反応混合物を10分間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、EtOAc/ヘキサン(1:1)を用いるISCO精製に供し、670 mg (54 %)の表題化合物を白色結晶性固体として得た。

M/z 222。

【0336】

方法169

エチル 3-(シクロプロピルカルボニル)ベンゾエート

エチル 3-ヨードベンゾエート (1.8 ml, 10.0 mmol)のTHF (40 ml) 溶液に-78℃にて、イソプロピルマグネシウムクロライド (2.0M, 7.0 ml, 14.0 mmol)を添加した。30分間攪拌した後、CuCN (1.1 g, 12.0 mmol)とLiCl (1.0 g, 24.0 mmol)を同時に添加した。20分後に反応混合物の色がオレンジ色に変化したとき、シクロプロパン カルボニル クロライド (3.0 ml, 33.0 mmol)を添加し、次いで、反応混合物を1時間以上攪拌しながら室温にした。混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl水溶液に加えた。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それをEtOAc/ヘキサン (1:1)を溶離液として用いるISCOシステムでクロマトグラフィーして、1.2 g (50%)の表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz): 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 4.40 (q, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.40 (t, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H)。

【0337】

10

20

30

40

50

方法170エチル 3-(1-シクロプロピル-1-ヒドロキシエチル)ベンゾエート

エチル 3-(シクロプロピルカルボニル)ベンゾエート (方法169; 363 mg, 1.66 mmol) の THF (6 ml) 溶液を -78℃ に冷却した。反応混合物に臭化メチルマグネシウム (3.0M, 0.73 ml, 2.16 mmol) を添加した。反応物を 3 時間この温度で攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液で反応を停止させた。混合物を EtOAc で希釈し、分離漏斗に注いだ。有機抽出物を回収し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それを EtOAc/ヘキサン (1:1) を溶離液として用いて ISCO システムで精製して、1.2 g (50%) の表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz): 8.19 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 0.46-0.37 (m, 4H)。

【0 3 3 8】

方法171メチル 3-(1,1-ジフルオロエチル)ベンゾエート

メチル 3-アセチルベンゾエート (方法87; 700 mg, 3.9 mmol) の DeoxoFluorTM 溶液 (5 ml) を一晚 85℃ にて攪拌した。反応を室温まで冷却し、ブラインで反応を停止させた。混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。次いで、未精製の油状物を、EtOAc/ヘキサン (1:4) を溶離液として用いる ISCO 精製に供して、396 mg (50%) の表題化合物を無色の油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz): 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.74 (t, 3H)。

【0 3 3 9】

方法172エチル 3-[シクロプロピル(ヒドロキシ)メチル]ベンゾエート

エチル 3-(シクロプロピルカルボニル)ベンゾエート (方法169; 363 mg, 1.66 mmol) の無水 EtOH (5 ml) 溶液にホウ化水素ナトリウム (70 mg, 1.86 mmol) を添加した。反応物を 3 時間室温にて攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液を添加して反応を停止させた。混合物を EtOAc で希釈し、分離漏斗に注いだ。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を ISCO システムで EtOAc/ヘキサン (1:1) を溶離液として用いて精製し、210 mg (77 %) の表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz): 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.04 (d, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.27 - 1.15 (m, 1H), 0.66 - 0.54 (m, 2H), 0.52 - 0.36 (m, 2H)。

【0 3 4 0】

方法173メチル 3-イソプロペニルベンゾエート

メチル トリフェニルホスホニウムヨーダイドの THF (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却した。冷却した混合物に、n-BuLi (2.5 M, 1.0 ml, 2.52 mmol) を添加し、反応物を 30 分間この温度で攪拌した。この混合物にメチル 3-アセチルベンゾエート (方法87; 375 mg, 2.10 mmol) の THF (15 ml) 溶液を添加した。0℃ で 1 時間攪拌した後、反応物を室温に温め、さらに 2 時間攪拌した。次いで、混合物を水で反応停止させ、EtOAc で希釈し、分離漏斗に注いだ。有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを ISCO システムで EtOAc/ヘキサン (1:9) 溶離液により精製して、108 mg の表題化合物を無色の油状物として得た (29%)。

¹H NMR (300 MHz): 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0 3 4 1】

方法174メチル 3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[[メトキシ(メチル)アミノ]メチル]ベンゾエ

10

20

30

40

50

ート

メチル 3-(プロモメチル)-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾエート (方法138; 176 mg, 0.595 mmol) の5 mlのDMF溶液に、 K_2CO_3 (206 mg, 1.49 mmol) と $NHMeOMe \cdot HCl$ (65 mg, 0.666 mmol) を添加した。反応物を85℃に温め、この温度で12時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、水で反応を停止した。混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。未精製の残渣をISCOでEtOAc/ヘキサン(1:1)を溶離液として用いて精製し、88 mg (54%)の表題化合物を無色の油状物として得た。

1H NMR (300 MHz): 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.77 (s, 6H)。

10

【0342】

方法175

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]安息香酸

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルチオ)メチル]安息香酸 (方法37; 58 mg, 0.23 mmol) のMeCN (5 ml) および H_2O (3 ml) 溶液に、ペルオキシ硫酸カリウム (358 mg, 0.582 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温にて一晩攪拌し、水で反応を停止させた。混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した、60 mg (92%)の表題化合物を無色の油状物として得て、さらに精製することなく使用した。

M/z 281。

20

【0343】

方法176

メチル 3-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゾエート

磁気式攪拌棒を取り付けた丸底フラスコに、チアゾール (461 μ l, 6.51 mmol) の15 mlのTHF溶液を添加した。得られた混合物を-78℃に冷却し、n-BuLi (3.80 ml, 6.0 mmol) をこの溶液に添加した。反応物をこの温度で10分間攪拌し、次いで、 $ZnCl_2$ (1.9 g, 13.95 mmol) を添加した。得られた混合物をさらに30分間この温度で攪拌し、次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (269 mg, 0.233 mmol) とメチル 3-プロモベンゾエート (1.0 g, 4.65 mmol) を添加した。反応物を室温に温め、環流コンデンサーにつなぎ、80℃にて2時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液で反応を停止させた。反応物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAcとともにした。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、282 mg (28%)の表題化合物を無色の油状物として得て、さらに精製することなく使用した。

30

M/z 219。

【0344】

方法177

2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸

メチル 2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-カルボン酸 (1.00 g, 4.85 mmol) のTHF/ H_2O (3:1, 8 ml) 溶液を、2 N LiOH (2.5 ml, 4.85 mmol) で処理した。溶液を12時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を得た。

40

m/z 193。

【0345】

方法178

3-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)安息香酸

2-(3-プロモフェニル)-2-メチルプロピルメチルエーテル (方法17; 281 mg, 1.16 mmol) をTHF (10 ml) 中で-78℃にてAr下で、t-BuLi (1.7 M ペンタン溶液, 1.4 ml, 2.31 mmol, 2.0当量) で処理した。反応物を15分間攪拌し、次いで、 $CO_2(g)$ を反応混合物に通した。10分後、反応を10% NaOHで停止させ、EtOAcで抽出した。水相を10% HClで酸性にし、EtOAcで抽出した。有機物を $NaCl_{(sat)}$ と $Na_2SO_{4(s)}$ で乾燥し、次いで、減圧下で除去した。

50

m/z 209。

【0346】

方法179

2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン酸 (方法52, 300 mg, 1.23 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液を、 BH_3 (1.0 M THF溶液, 2.49 ml, 2.49 mmol, 1.5当量) でアルゴン雰囲気下、0℃にて滴下処理した。氷浴を除き、反応を12時間攪拌した。反応を10% HClで停止させ、EtOAcで抽出した。有機相を $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し265 mgを得た(94%)。

m/z 230。

【0347】

方法180

2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノイル クロライド

2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパン酸 (方法52, 564 mg, 2.32 mmol) のDCM (5 ml) 溶液を、塩化オキサリル (0.31 ml, 3.48 mmol, 1.5当量) およびDMF (0.10 ml) でアルゴン雰囲気下、25℃にて処理した。反応を4時間攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去し、265 mg (94%)を得た。

m/z 262。

【0348】

方法181

2-(3-ブロモフェニル)-N,N,2-トリメチルプロパンアミド

2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノイル クロライド (方法180, 607 mg, 2.32 mmol) を、ジメチルアミン (2.0 M THF溶液, 5 ml, 10 mmol, 4.3当量) で処理した。反応を30分間攪拌した。反応を10% HClで停止させ、EtOAcで抽出した。有機相を $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、539 mgを得た(86%)。

m/z 271。

【0349】

方法182

メチル 5-({3-[2-(ジメチルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキシエチル]ベンゾイル}アミノ)-2-メチルベンゾエート

2-(3-ブロモフェニル)-N,N,2-トリメチルプロパンアミド (方法181; 200 mg, 0.740 mmol)、メチル 5-アミノ-2-メチルベンゾエート (方法92; 122 mg, 0.740 mmol, 1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0.075 mmol, 10 mol%)、 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (293 mg, 1.11 mmol, 1.5当量)、 Cs_2CO_3 (362 mg, 1.11 mmol, 1.5当量) およびBINAP (46 mg, 0.074 mmol, 10 mol%) をトルエン-MeCN (1:1, 2 ml) 中にて90℃、Ar下にて、12時間加熱した。反応を10% NaOHで停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を $\text{NaCl}_{(\text{sat})}$ および $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{s})}$ で乾燥し、次いで、減圧下で除去した。次いで、残留物をISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサン) により精製して、75 mg (27%) の所望の生成物を得た。

m/z 383。

【0350】

方法183

以下の化合物を、方法182の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0351】

【表39】

方法	化合物	m/z	SM
183	メチル 5-[(5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ]-2-メチルベンゾエート	378	方法 230 および 方法 92

10

20

30

40

50

【0352】

方法184

5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]-N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド

5-プロモ-N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド (方法230; 170 mg, 0.641 mmol)、ベンゾフェノンイミン (0.13 ml, 0.769 mmol, 1.2当量)、Cs₂CO₃ (313 mg, 0.962 mmol, 1.5当量)、BINAP (40 mg, 0.064 mmol, 10 mol%)のジオキサン (3 ml)中での攪拌混合物を、Pd₂(dba)₃ (30 mg, 0.032 mmol, 5 mol%)で処理した。反応混合を100℃にて12時間加熱した。次いで、反応を10% NaOH(aq)で停止させ、EtOAcで抽出した。有機物をNaCl_(sat)、次いで、Na₂SO_{4(s)}で乾燥し、減圧下で除去した。得られた固体を、ISCOシステムを利用したカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-EtOAc)で精製し、234 mgを得た(99%)。

10

m/z 366。

【0353】

方法185

5-アミノ-N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド

5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]-N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド (方法184; 234 mg, 0.640 mmol)のTHF (3 ml)溶液を、10% HCl (5 ml)で処理した。反応混合物を10分間攪拌した。反応を10% HCl(aq)で停止させ、EtOAcで抽出した。水相をK₂CO₃で飽和させ、EtOAcで抽出し、溶媒を減圧下で除去して、129 mgを得た(99%)。

m/z 202。

20

【0354】

方法186

3-クロロピリジン-2,5-ジアミン

300ml 3口フラスコ中に、13.9g (0.1mol)の2-アミノ-5-ニトロピリジン、14.7g (0.11 mol)のN-クロロスクシンイミドおよび150mlのトルエンを添加した。得られた反応混合物を80℃にて1時間攪拌した。反応中、2-クロロアミノ-5-ニトロピリジンの精製を確認した。LCMSによる反応終了後、反応混合物を室温に冷却し、100 mlのH₂Oを添加した。溶液を濾過し、単離した固体をH₂Oとトルエン (それぞれ50ml)で洗浄した。2-アミノ-3-クロロ-5-ニトロピリジンが得られ (10.8 g, 62%)、さらに精製することなく次の工程で使用した。M/z 175。

30

【0355】

500ml 3口フラスコ中で、2-アミノ-3-クロロ-5-ニトロピリジン (8.72g, 50mmol)をMeOH (125 ml)に溶解させた。塩化アンモニウム (13.5 g, 250mmol)のH₂O (125 ml)溶液、次いで、14gの鉄粉を添加した。溶液を78℃にて2時間機械的に攪拌した。溶液を50℃にて濾過し、単離した固体を熱したMeOHで洗浄した。溶媒を真空で蒸発させ、粗生成物をアセトンで抽出し、濾過した。アセトン溶液を蒸発させ、50ml MeOHに溶解させ、すぐに、50mlの4N塩化水素のジオキサン溶液をゆっくり加えた。得られた溶液を10分間超音波処理し、次いで、濾過した。固体をアセトンで洗浄し、真空オーブンで乾燥させた。3-クロロピリジン-2,5-ジアミン (7.5 g, HCl塩)が淡白色粉末として単離された。M/z 145。

【0356】

方法187

以下の化合物を、方法186の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0357】

【表40】

40

方法	化合物	m/z	SM
187	3-プロモ-ピリジン-2,5-ジアミン	189	2-アミノ-5-ニトロピリジンおよび NBS

50

【0358】

方法188

N²-(2-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピリジン-2,5-ジアミン

2-クロロ-5-ニトロ ピリジン (400 mg, 2.5 mmol) の EtOH (5ml) 溶液に、2-((t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル アミン (3 ml) を添加し、得られた混合物を 3 時間加熱して環流した。溶媒を減圧下で蒸発させ、5-ニトロ-2-[2-ヒドロキシ)エチルアミノ]ピリジン (680 mg) を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0359】

N-(2-{[t-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-5-ニトロピリジン-2-アミン (方法156; 1.29 g, 4.34 mmol) を 20 ml の MeOH に溶解させ、260 mg のパラジウム (10 wt%、活性炭素上-Degussa (登録商標)) を添加した。反応を水素雰囲気下に一晩置いた。LC/MS により生成物の生成を確認した。反応混合物を珪藻土で濾過し、MeOH と EtOAc で洗浄した。表題化合物 (970 mg) を、エバポレーションにより粘性の赤色油状物として回収した。

M/z 268。

【0360】

方法189-199

以下の化合物を、方法188の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0361】

【表41】

方法	化合物	m/z	SM
189	N-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル] ピリジン-2,5-ジアミン	181	2,2-ジメチルアミノ-エチルアミン
190	6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-アミン	193	4-メチル ピペラジン
191	N-2-1H-ピラゾール-5-イルピリジン-2,5-ジアミン	176	3-アミノ-1H-ピラゾール
192	3-メチルピリジン-2,5-ジアミン	124	2-クロロ-3-メチル-5-ニトロピリジン
193	N-2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ピリジン-2,5-ジアミン	195	2,2-ジメチルアミノ-プロピルアミン
194	N-2-メチルアミン-3-クロロ-ピリジン-5-アミン	158	2,3-ジクロロ-5-ニトロ アミンおよび メチルアミン
195	N-2-メチルアミン-3-メトキシ-ピリジン-5-アミン	154	2-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロ ピリジン
196	ピリジン 2,3,5-トリアミン	125	2-クロロ-3,5-ジニトロピリジンおよび アンモニア

【0362】

方法197

(3-ブromo-5-フルオロフェニル)メタノール

3-ブromo-5-フルオロ安息香酸 (1.14 g, 5.21 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液を、BH₃ (1.0 M THF溶液, 8.0 ml, 8.0 mmol, 1.5当量) で窒素雰囲気下にて0℃で滴下処理した。混

合物を0℃にて30分間攪拌し、25℃に温め、1 2 時間攪拌した。反応を10% HClで停止させ、EtOAcで抽出した。有機相を10% NaOHで洗浄し、次いで、NaCl_(sat)およびNa₂SO_{4(s)}で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた生成物を次の工程に直接移した。

m/z 284。

【0363】

方法198

3-プロモ-5-フルオロベンジル メタンスルホン酸

(3-プロモ-5-フルオロフェニル)メタノール (方法197; 1.07 g, 5.22 mmol)の無水DCM (20 ml) 溶液を0℃に冷却した。この溶液に、DIEA (1.4 ml, 7.83 mmol, 1.5当量)と塩化メタンスルホン (0.5 ml, 6.26 mmol, 1.2当量)をそれぞれ添加した。混合物を25℃にて2時間攪拌した。反応を10% HClで停止させ、EtOAcで抽出した。有機相をNaHCO_{3(sat)}で洗浄し、次いで、NaCl_(sat)およびNa₂SO_{4(s)}で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。得られた生成物を次の工程に直接移した。

m/z 208。

【0364】

方法199

(3-プロモ-5-フルオロフェニル)アセトニトリル

3-プロモ-5-フルオロベンジル メタンスルホン酸 (方法198; 1.27 g, 4.49 mmol)とシアン化ナトリウム (0.264 g, 5.38 mmol, 1.2当量)のDMF (9 ml)および水 (1 ml)懸濁液を40℃にて5時間攪拌した。反応混合物を水で停止させ、EtOAcで抽出した。有機相をNaCl_(sat)およびNa₂SO_{4(s)}で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。得られた生成物を5% EtOAcのヘキサンを用いるクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を得た。

m/z 215。

【0365】

方法200

2-メチル-3,5-ジニトロピリジン

マロン酸ジエチル (1.52mL, 10mmol)を50 mL THFに溶解させ、この溶液に水素化ナトリウム (400 mg, 10 mmol)を一度に添加した。溶液を、ガスの発生が止まるまで攪拌した。2-クロロ-3,5-ジニトロピリジン (2.03g, 10mmol)を添加し、得られた溶液をさらに10分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。硫酸 (20 mL, 6 N)を未精製の中間体に添加し、得られた溶液を100℃にて一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、2N 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。溶液を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮し、680 mgの表題化合物を得て(37.2 %)、さらに精製することなく使用した。

【0366】

方法201

3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル (方法206; 180 mg, 0.717 mmol)の5 mlのジオキサン溶液に、7 mlの1M NaOH溶液を添加した。反応混合物を一晩100℃にて攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濃HClをpH 3になるまで注意深く添加して反応を停止させた。水相をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、816 mg (74 %)の表題化合物を黄色固体として得て、さらに精製することなく使用した。

M/z 271。

【0367】

方法202

5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-3-アミン

5-(1H-ピロール-1-イル)ニコチン酸 (3.0 g, 15.9 mmol)の80 mlのt-ブタノール溶液に、DPPA (6.89 ml, 31.9 mmol)およびDIEA (5.56 ml, 31.9 mmol)を添加し、反応混合物を80℃にて密閉したチューブで一晩加熱した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機

相をブラインおよび重炭酸ナトリウムで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させて茶色固体を得た (m/z 260)。この材料を MeOH (30 ml) に溶解させ、4N HCl の1,4-ジオキサン (25 ml) を 0°C にて添加し、得られた混合物を2時間室温にて攪拌した。次いで、エーテルを混合物に添加し、5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-3-アミン (3.356g) をからし色の沈殿物として濾過により回収した。

M/z 160。

【0368】

方法203

3-(1-シアノ-1,2-ジメチルプロピル)安息香酸

3-(1-シアノエチル)安息香酸 (500 mg) の THF (50ml) 溶液に -78°C にて、 LiHMDS (60ml, 1.0M THF 溶液) 溶液をゆっくり加え、得られた赤色溶液をこの温度で30分間攪拌した。ヨウ化イソプロピル (10 ml) をゆっくり加え、得られた混合物を室温まで温め、10時間攪拌した。混合物を EtOAc と H_2O との間で分配し、水相を1N HCl で pH 3まで酸性にした。水相を EtOAc で3回抽出し、 MgSO_4 で乾燥した。加圧化で溶媒を蒸発させ、所望の化合物を白色固体として得た (300 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.56 (t, 1H), 2.20 (h, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.72 (d, 3H)。

【0369】

方法204-205

以下の化合物を、方法203の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0370】

【表42】

方法	化合物	m/z	SM
204	3-(1-シアノ-1-メチルプロピル)安息香酸	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 1.98 (q, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.82 (t, 3H)	ヨードエタン
205	3-(1-シアノ-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)安息香酸	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz) 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.20 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.82 (t, 3H)	パラホルムアルデヒド

【0371】

方法206

3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (5.0 g, 26.4 mmol) の25 ml の DMA 溶液に、2-メチル イミダゾール (6.5 g, 79.3 mmol) を添加した。反応混合物を 145°C で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ブライン (~50ml) で反応を停止させ、次いで、 EtOAc で3回抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。未精製のサンプルを、 EtOAc を溶離液として用いる ISCO 精製に供し、4.0 g (61%) の表題化合物を白色固体として得た。

M/z 251。

【0372】

方法207

t-ブチル{2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]エチル}カルバメート

N-(5-ニトロピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジアミン (1.0 g, 5.49 mmol) の THF (20 ml) 溶液に 0℃ にて、水素化ナトリウム (395 mg, 8.22 mmol) およびジ-t-ブチルジカーボネート (1.20g, 5.49 mmol) を添加した。反応混合物を一晩 25℃ にて攪拌した。LC/MS により生成物の生成を確認し、反応を H₂O で停止させた。混合物を H₂O と EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。表題化合物 (1.11g) をエバポレーションにより黄色油状固体として回収した。

M/z 284。

【0373】

方法208

N-(5-アミノ-3-ブロモピリジン-2-イル)アセトアミド

2-アミノ-3-ブロモ-5-ニトロピリジン (3.0g, 13.8 mmol) のピリジン (20 ml) 溶液に 0℃ にて塩化アセチル (2.5 ml) をゆっくり加え、得られた混合物を 1 時間周囲温度で攪拌した。混合物を H₂O と EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。減圧下で蒸発させることによりアセチル誘導体を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用了。

【0374】

3口フラスコで、2-アセチルアミノ-3-ブロモ-5-ニトロピリジン (2.0g) を MeOH (25 ml) に溶解させた。塩化アンモニウム (1.3 g, 250mmol) の H₂O (25 ml) 溶液、次いで、1.4 g の鉄粉を添加した。溶液を 78℃ にて 2 時間攪拌した。溶液を 50℃ にて濾過し、単離した固体を熱した MeOH で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をアセトンで抽出し、濾過した。アセトン溶液を蒸発させ、表題化合物を固体として得た (900 mg)。

M/z 231。

【0375】

方法209-210

以下の化合物を、方法208の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0376】

【表43】

方法	化合物	m/z	SM
209	N-(5-アミノ-3-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド	186	方法 186 (最初の部分)
210	N-(5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-イル)アセトアミド	182	2-アミノ-3-メトキシ-5-ニトロピリジン

【0377】

方法211

2,3-ジメチル-ピリジン-5-アミン

NaH (80 mg, 60% w/w) のエーテル (4 ml) 溶液に 0℃ にてマロン酸ジエチル (0.3 ml) をゆっくり加えた。ガスの発生が止まった後、2-ブロモ-3-メチル-5-ニトロピリジン (434 mg) を部分的 (portion-wise) に添加した。30 分後、反応を 10% HCl で停止させ、EtOAc で抽出した。有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。次いで、有機物を減圧下で除去し、マロン酸付加物を得た。粗生成物を 30 ml の 6N H₂SO₄ に溶解させ、110℃ にて 5 時間加熱した。混合物を氷浴で冷却し、2N NaOH 溶液を中性の pH になるまで添加した。所望の生成物を濾過により回収した (100 mg)。M/z 154。

【0378】

2,3-ジメチル-5-ニトロ-ピリジン (100 mg) を 10 ml の MeOH に溶解させ、100 mg のパラジウム (10 wt%、活性炭素上-Degussa (登録商標)) を添加した。反応混合物を 1 気圧の水素に一晩晒した。LC/MS により生成物の生成を確認し、反応混合物を珪藻土濾過し、MeOH

およびEtOAcで洗浄した。生成物 (60 mg) をエバポレーションにより回収した。
M/z 123。

【0379】

方法212-213

以下の化合物を、方法211の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0380】

【表44】

方法	化合物	m/z	SM
212	2-メチル-3-クロロ-ピリジン-5-アミン	143	方法 227
213	6-エチルピリジン-3-アミン	123	2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン およびマロン酸ジエチルメチ ル

10

【0381】

方法214

2-ヒドロキシピリジン-5-アミン

5-ニトロピリド-2-オン (420 mg, 3 mmol) を MeOH (7 ml) に溶解させ、塩化アンモニウム (810 mg) の H₂O (7 ml) 溶液、次いで、840 mg の鉄粉を添加した。溶液を 78℃ にて 2 時間攪拌した。溶液を 50℃ で濾過し、単離した固体を熱した MeOH で洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、所望の生成物を濾過により単離した (170 mg)。

M/z 111。

20

【0382】

方法215-217

以下の化合物を、方法214の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0383】

【表45】

方法	化合物	m/z	SM
215	3-クロロピリジン-5-アミン	129	3-クロロ-5-ニトロ ピリジン
216	2-ヒドロキシ-ピコリン-5-アミン	125	2-ヒドロキシ-5-ニトロ-3-ピコリン
217	メチル 2-クロロ-5-アミノ ベンゾ エート	186	方法 91

30

【0384】

方法218

メチル 1,3,3-トリメチル-2-オキシインドリン-5-カルボキシレート

メチル 2-オキシインドリン-5-カルボキシレート (400 mg, 2.09 mmol) の THF (10 ml) 溶液に -78℃ にて LiHMDS (1.0 M, 16.7 ml, 16.75 mmol) および MeI (1.3 ml, 20.9 mmol) を添加した。反応を一晩室温まで攪拌した。次いで、反応を ~25 ml の NH₄Cl 水溶液で停止させた。EtOAc で希釈した後、混合物をブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、それを SiO₂ 上で EtOAc/ヘキサン溶離液を用いて精製し、81 mg (17%) の表題化合物を黄色固体として得た。

M/z 233。

40

【0385】

方法219

50

5-イソプロポキシピリジン-3-アミン

5-プロモピリジン-3-オール (1g, 5.75mmol) を 20ml DMF に溶解させ、臭化イソプロピル (1.65ml, 17.2mmol) と Cs_2CO_3 (8.6g, 25.9mmol) を添加した。溶液を室温にて一晩攪拌した。溶液を濾過し、EtOAc と水との間で分離した。有機相を乾燥させ、減圧下で蒸発させ、表題化合物を得た (1.2 g)。

【0386】

方法220-222

以下の化合物を、方法219の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0387】

【表46】

10

方法	化合物	m/z	SM
220	tert-ブチル 2-[(5-アミノピリジン-3-イル)オキシ]メチル}ピロリジン-1-カルボキシレート	293	tert-ブチル 2-(プロモメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
221	5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-アミン	181	(2-クロロエチル)ジメチルアミン
222	5-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ピリジン-3-アミン	196	(3-クロロプロピル)ジメチルプロピルアミン

20

【0388】

方法2235-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-クロロ安息香酸

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)安息香酸 (方法19, 150 mg) を、メチル 5-アミノ-2-クロロベンゾエート (方法217, 120 mg)、HATU (400 mg) および DIEA (0.6 ml) の DMF (3 ml) 溶液と混合し、25℃にて一晩攪拌した。LC/MSにより、生成物であるメチル 5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-クロロベンゾエートの生成を確認した。混合物を H_2O と EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。メチル 5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-クロロベンゾエートを、エバポレーションにより赤褐色油状物として回収した。

30

【0389】

メチル 5-{[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}-2-クロロベンゾエート (120 mg) を THF/MeOH/ H_2O 溶液 (3:1:1 (v/v/v)) に溶解させ、水酸化リチウム (50 mg) をゆっくり加えた。次いで、反応を 25℃にて一晩攪拌した。LC/MSにより、生成物の生成を確認した。有機溶媒を蒸発させ、残った材料を EtOAc と H_2O との間で分離した。水相を回収し、pH を 3~4 に 2N HCl で酸性にした。混合物を H_2O と EtOAc との間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。表題化合物 (85 mg) をエバポレーションにより白色固体回収した。

40

【0390】

方法224

以下の化合物を、方法223の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0391】

【表 4 7】

方法	化合物	M/z	SM
224	2-クロロ-5-[[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル] アミノ]安息香酸	344	メチル 2-クロロ-5-アミノベンゾエート (方法 217) および 3-トリフルオロ安息香酸

【0392】

10

方法225

[3-(メトキシカルボニル)フェニル]メタンスルホン酸ナトリウム

メチル 3-(プロモメチル)ベンゾエート (2.5 g, 19.0 mmol) の 25 ml のアセトンおよび 25 ml の H₂O 溶液に、亜硫酸ナトリウム (1.5 g, 12.0 mmol) と テトラブチルアンモニウム ヨーダイド (4.4 g, 12.0 mmol) を添加した。反応を 75℃ まで温め、12 時間この温度にて攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物 2.5 g (99%) を黄色固体として得た。

M/z 230。

【0393】

20

方法226

3-シクロプロピル-5-フルオロ安息香酸

磁気式攪拌棒を入れた 50 ml 丸底フラスコに、3-プロモ-5-フルオロ安息香酸 (0.500 g, 4.56 mmol) とシクロプロピルボロン酸 (0.590 g, 6.84 mmol) を添加した。トルエン (15 ml) と H₂O (0.75 ml)、次いで、K₃PO₄ (3.86 g, 18.24 mmol) と Pd(PPh₃)₄ (1.05 g, 0.912 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 100℃ にて 12 時間加熱し、室温に冷却し、10% NaOH 水溶液 (~100 ml) で反応を停止させた。反応混合物を分離漏斗中に注ぎ、EtOAc (~100 ml) で抽出した。得られた水相を単離して、注意深く 3N HCl を添加して pH を ~2 にして、所望の生成物を析出させた。析出物を減圧濾過で回収し、さらなる H₂O (~100 ml) で洗浄し、回収し、減圧下で 24 時間乾燥して、0.310 g の表題化合物をオフホワイトの固体として得た (37%)。

M/z 181。

30

【0394】

方法227

2,3-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジン

5-ニトロ-2-ヒドロキシピリジン (700 mg, 5 mmol) の濃 HCl (3.3 ml) 溶液を 50℃ で加熱して溶解しやすくした。KClO₃ (214 mg) の H₂O (3ml) 溶液を上記溶液に部分的に内部温度が 60℃ を越えないように添加した。得られた混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、0℃ に冷却し、生成物である 3-クロロ-5-ニトロ-2-ヒドロキシピリジンを濾過により回収した (600 mg, 68%)。ピリジン (600 mg) をキノリン (0.4 ml) および POCl₃ (0.35 ml) に溶解させた。得られた混合物を 120℃ にて 2 時間加熱した。混合物を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。次いで、有機物を減圧下で除去し、表題化合物を茶色固体として得た (358 mg, 55%)。

M/z 194。

40

【0395】

方法228

3-[(2-シアノ-1H-ピロール-1-イル)メチル]安息香酸

メチル 3-(プロモメチル)ベンゾエート (500 mg) の DMF (10 ml) 溶液に、2-シアノピロール (350 mg) の DMF (5 ml) 溶液 [NaH (100 mg) で前処理済み] を添加した。得られた混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を EtOAc と H₂O との間で分配した。有機相を NaCl_(sat) で洗浄し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。溶媒を蒸発させてメチル 3-[(2-

50

シアノ-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンゾエート (300 mg) を得た。M/z 241.

メチル 3-[(2-シアノ-1H-ピロール-1-イル)メチル]ベンゾエート (300 mg) を MeOH/H₂O (10 ml, 3:1 v/v) に溶解させ、LiOH (60 mg) を添加した。得られた混合物を室温にて 10 時間攪拌した。水相を濾過し、EtOAc で洗浄した。塩基性の水相を 1N HCl を pH 3 になるまで添加して酸性化した。水相を EtOAc で 3 回抽出し、次いで、Na₂SO_{4(s)} で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た (210 mg)。

m/z 226。

【0396】

方法229

3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-フルオロ安息香酸

10

2-(3-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (方法18; 258 mg, 1.07 mmol) の THF (10 ml) を -78℃ にて Ar 下で、t-BuLi (1.7 M ペンタン溶液, 2.13 mmol, 2.0 当量) により処理した。反応を 15 時間攪拌し、次いで、CO_{2(g)} を反応混合物に通した。10 分後、反応を 10% NaOH で停止させ、EtOAc で抽出した。水相を 10% HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機物を NaCl_(sat) および Na₂SO_{4(s)} で乾燥させ、次いで、減圧下で除去した。m/z 208。

【0397】

方法230

5-ブromo-N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド

20

N,N-ジメチルピリジン-3-スルホンアミド (方法129, 1.30 g, 6.98 mmol) と NaOAc (1.72 g, 20.9 mmol, 3.0 当量) の HOAc (10 ml) 溶液を、Br₂ (0.72 ml, 14.0 mmol, 2.0 当量) で処理した。反応を 12 時間 50℃ にて攪拌した。反応を H₂O で停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を NaCl_(sat) および Na₂SO_{4(s)} で乾燥させ、次いで、減圧下で除去した。次いで、残留物を ISCO システムを利用したカラムクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサン) により精製し、340 mg (18%) の所望の生成物を得た。m/z 266。

【0398】

方法231

5-フルオロニコチン酸

磁気式攪拌棒と 2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチン酸 (5.00 g, 23.8 mmol) を入れた 1L 丸底フラスコに MeOH (240 ml) と DIEA (8.30 ml, 48.0 mmol) を添加した。この溶液に、500 mg の炭素上パラジウム (10 wt %) を注意深く添加した。得られた反応混合物を H₂ でパージし、H₂ 雰囲気下 (1 atm) にバルーンを用いて置いた。反応を周囲温度で 12 時間攪拌し、珪藻土ベッドで濾過した。ろ液を減圧下で濃縮して体積を ~25 ml にし、~250 ml の Et₂O で希釈した。沈殿物は (DIPEA/HCl 塩) を形成し、これをブフナー漏斗により濾過した。ろ液を減圧下で濃縮して、3.2 g (98%) の表題化合物を黄色油状物として得て、さらに精製することなく使用した。

30

m/z 141。

【0399】

方法232

5-アミノニコチノニトリル

40

5-ブromoニコチノニトリル (1.26g, 6.8mmol)、Cs₂CO₃ (3.74g, 11.5mmol)、BINAP (716mg, 1.15mmol)、Pd₂(dba)₃ (526mg, 0.575mmol) を丸底に入れ、トルエン 25mL および 1,1-ジフェニルメタンイミン (1.43ml, 8.6mmol) を添加し、混合物を 5 分間脱気させた。溶液を 100℃ にて一晩にて加熱した。粗生成物を濾過し、蒸発させ、ジオキサン (10ml) に溶解させ、4N HCl のジオキサンを 10ml 加えた。溶液を室温にて 30 分間攪拌した。蒸発後残った残留物を水と酢酸エチルで分離した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を得た (800 mg)。

M/z 120。

【0400】

方法233

N-(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)-2-(ベンジルオキシ)アセトアミド

50

2-アミノ-3-メチル-5-ニトロピリジン (1.0g) のピリジン (20 ml) 溶液に0℃にて(ベンジルオキシ)塩化アセチル(2.5 ml)をゆっくり加え、得られた混合物を1時間周囲温度で攪拌した。混合物をH₂OとEtOAcとの間で分配し、有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。減圧下で蒸発させ、アセチル誘導体を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した(m/z 302)。

【0401】

3口フラスコにて、残留物(500 mg)をMeOH(25 ml)に溶解させた。塩化アンモニウム (1.3 g, 250mmol) のH₂O (25 ml) 溶液、次いで、1.4gの鉄粉を添加した。溶液を78℃まで2時間攪拌した。溶液を50℃にて濾過し、単離した固体を熱したメタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物をアセトンで抽出し、濾過した。アセトン溶液を蒸発させ、表題化合物を固体として得た(100 mg)。

M/z 272。

【0402】

方法234

メチル 5-ピペリジン-1-イルニコチネート

25 ml 丸底フラスコに、磁気式攪拌棒、メチル 5-ブロモニコチネート (0.500 g, 2.31 mmol)、ピペリジン (0.305 g, 3.46 mmol) およびトルエン (5 ml) を入れた。次いで、炭酸セシウム(2.25 g, 6.93 mmol)、パラジウム(II)アセテート (52 mg, 0.23 mmol) およびBINAP (0.287 g, 0.46 mmol) を添加した。反応を80℃で8時間加熱し、EtOAc(～50 ml) で希釈し、SiO₂パッドで濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を40 g SiO₂上でEtOAcを溶離液として用いて精製し、0.376 gの表題化合物を無色の油状物として得た(74 %)。

M/z 221。

【0403】

方法235-236

以下の化合物を、方法234の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0404】

【表48】

方法	化合物	m/z	SM
235	メチル 5-ホルホリン-4-イルニコチネート	223	ホルホリン
236	メチル 5-(ジエチルアミノ)ニコチネート	209	ジエチルアミン

【0405】

方法237

メチル 3-シクロプロピルベンゾエート

100 ml 丸底フラスコに、磁気式攪拌棒およびDCM (20 ml) を入れ、12.3 mlのジエチル亜鉛(1Mヘキサン溶液)を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.40 g, 12.3 mmol) をシリンジで滴下した。反応物をこの温度で20分間攪拌し、次いで、CH₂I₂ (3.30 g, 12.3 mmol) を添加した。反応混合物を20分間攪拌し、メチル 3-ビニルベンゾエート (1.00 g, 6.16 mmol) を添加した。次いで、反応物を室温まで攪拌しながら3時間温め、飽和NH₄Cl水溶液 (～50ml) を添加して反応を停止させた。混合物を分離漏斗中に注ぎ、さらに、水相をDCM (3×50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗反応生成物を生成させ、これを120 g SiO₂上でヘキサン/EtOAc (10:1) を溶離液として用いて精製して、1.01 gの表題化合物を無色の油状物として得た(94 %)。

m/z 177。

【0406】

方法238-239

以下の化合物を、方法237の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0407】

【表49】

方法	化合物	m/z	SM
238	メチル 3-(1-シクロプロピル-1-メチルエチル)ベンゾエート	219	方法 165
239	メチル 3-(1-メチルシクロプロピル)ベンゾエート	191	方法 173

10

【0408】

方法240

(5-プロモピリジン-3-イル)メタノール

環流用コンデンサーとつなげた500 ml 三口フラスコに、磁気式攪拌棒とMeOH (65 ml)を加えた。NaBH₄ (12.2 g, 324 mmol)、次いで、メチル 5-ブロモニコチネート (7.0 g, 32.4 mmol)を注意深く添加した。反応混合物を5時間、攪拌しながら加熱して環流し、室温に冷却し、反応混合物に~250 mlのH₂Oをゆっくり添加して反応を停止させた。MeOHを減圧下で除去し、得られた水相を~250 mlのEtOAcで抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを120 gのSiO₂カラム上でMeOH/EtOAc (1:10)を溶離液として用いて精製して、2.3 g (37%)の表題化合物を白色固体として得た。

20

m/z 189。

【0409】

方法241

5-([t-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-N-(ジフェニルメチレン)ピリジン-3-アミン

磁気式攪拌棒を入れた200 ml 丸底フラスコに、3-プロモ-5-([t-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)ピリジン (方法102; 5.2 g, 12.2 mmol)添加した。トルエン (60 ml)、次いで、ベンゾフェノンイミン (2.55 ml, 15.25 mmol)、ナトリウム t-ブトキシド (2.00 g, 21.35 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.558 g, 0.61 mmol)およびBINAP (1.13 g, 1.83 mmol)を添加した。反応を80℃まで攪拌しながら5時間加熱し、室温に冷却し、~200 mlの飽和NaHCO₃水溶液で反応を停止させた。混合物を分離漏斗中に注ぎ、~200 mlのEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを120 g SiO₂カラム上でヘキサン/EtOAc (9:1)を溶離液として用いて精製し、5.26 g (82%)の表題化合物を白色固体として得た。

30

m/z 527。

【0410】

方法242

(5-アミノピリジン-3-イル)メタノール 塩酸塩

磁気式攪拌棒を入れた500 ml 丸底フラスコに、5-([t-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-N-(ジフェニルメチレン)ピリジン-3-アミン (方法241; 5.2 g, 9.87 mmol)を添加した。MeOH (200 ml)を添加し、次いで、50 mlの3N HClを攪拌しながら添加した。反応物を12時間室温にて攪拌し、減圧下で濃縮した。未精製の油状物をEtOAc (~100 ml)で希釈し、沈殿物が生成した。固体をブフナー漏斗で回収し、1.24 g (79 %)の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。

40

m/z 125。

【0411】

方法243

N²-シクロプロピルピリジン-2,5-ジアミン

50

磁気式攪拌棒とN-シクロプロピル-5-ニトロピリジン-2-アミン（方法149; 0.800 g, 4.46 mmol）を入れた100 ml 丸底フラスコに、EtOH（15 ml）を添加した。塩化スズ(II)二水和物(4.03 g, 17.84 mmol)を添加し、反応物を70℃に攪拌しながら4時間温め、室温に冷却した。次いで、未精製の反応混合物を～150 mlの飽和NaHCO₃水溶液で反応を停止させた。得られた混合物を分離漏斗中に注ぎ、～150 mlのEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物0.551 g（83%）を黄色固体として得て、さらに精製することなく使用した。

m/z 150。

【0 4 1 2】

方法244-250

以下の化合物を、方法243の手順により、適当な出発物質を用いて調製した。

【0 4 1 3】

【表 5 0】

方法	化合物	m/z	SM
244	N ^ε -シクロブチルピリジン-2,5-ジアミン	164	方法 158
245	N ^ε -イソプロピルピリジン-2,5-ジアミン	152	方法 150
246	(2R)-3-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-1,2-ジオール	184	方法 151
247	2-[(5-アミノピリジン-2-イル)アミノ]プロパン-1,3-ジオール	184	方法 152
248	N ^ε -(4-アミノブチル)ピリジン-2,5-ジアミン	180	方法 155
249	6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-アミン	178	方法 153
250	N ^ε -(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ピリジン-2,5-ジアミン	220	方法 154

【0 4 1 4】

方法251

t-ブチル（5-フルオロピリジン-3-イル）カルバメート

磁気式攪拌棒を入れた100 ml 丸底フラスコに5-フルオロニコチン酸（方法231; 1.00 g, 7.09 mmol）を添加した。Tert-ブチルアルコール（20 ml）、次いで、DIEA（3.08 ml, 17.7 mmol）を添加した。ジフェニルホスホリルアジド（3.83 ml, 17.72 mmol）を添加し、フラスコを環流コンデンサにつないだ。反応物を12時間加熱して環流し、冷却し、未精製の反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた油状物をEtOAc（～200 ml）に溶解させ、有機相を飽和NaHCO₃水溶液（3×200 ml）で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これをSiO₂（120 g）上でEtOAc/ヘキサン（1:5）を溶離液として用いて精製し、0.83 g（55%）の表題化合物を得た。

m/z 213。

【0 4 1 5】

方法252

5-フルオロピリジン-3-アミン 塩酸塩

磁気式攪拌棒とt-ブチル（5-フルオロピリジン-3-イル）カルバメート（方法251; 0.800 g, 3.77 mmol）を入れた100 ml 丸底フラスコにMeOH（100 ml）を添加した。次いで、HClのジオキサン溶液（4N）を、反応混合物がpH～3になるまで添加した。反応物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を～250 mlのEt₂Oに懸濁させた。白色沈殿物が生成し、これを真空濾過で回収した。濾過ケーキをさらに250 mlのEt₂Oで洗浄し、真空で乾燥して、0.510 g（91%）の表題化合物を白色固体として得た。

m/z 113。

【0416】

方法253

メチル 3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-[(メチルチオ)メチル]ベンゾエート

メチル 3-(ブロモメチル)-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾエート (方法138; 80 mg, 0.27 mmol) の1 mlのEtOH溶液にナトリウム チオメトキシドを添加した。混合物を開放系で攪拌して環流した。残った溶媒を蒸発させ生成物を得て、さらに精製することなく使用した。m/z 263。

【0417】

方法254

10

[3-(1-シアノ-1-メチルエチル)-5-(メトキシカルボニル)フェニル]メタンスルホン酸ナトリウム

メチル 3-(ブロモメチル)-5-(1-シアノ-1-メチルエチル)ベンゾエート (方法138; 230 mg, 0.777 mmol) の5 mlのアセトンと5 mlの水との溶液に、亜硫酸ナトリウムを添加した。混合物を開放系で攪拌し環流した。反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物を得て、さらに精製することなく使用した。

M/z 297。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	international application No. PCT/GB2005/004986
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☒ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 17-19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2005/004986

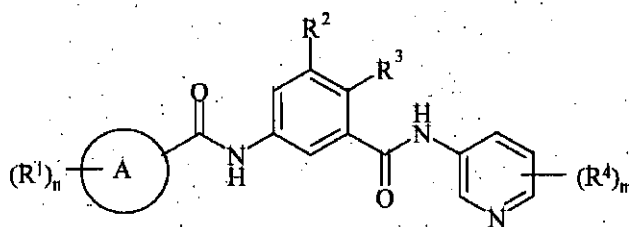
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055120	A	21-09-2000	AT 303357 T 15-09-2005
			AU 761291 B2 29-05-2003
			AU 3178000 A 04-10-2000
			BR 0009041 A 26-12-2001
			CA 2361819 A1 21-09-2000
			CN 1344249 A 10-04-2002
			CZ 20013276 A3 12-12-2001
			DE 60022328 D1 06-10-2005
			DK 1163212 T3 14-11-2005
			EP 1163212 A1 19-12-2001
			ES 2246830 T3 01-03-2006
			HK 1041875 A1 27-01-2006
			HU 0105136 A2 29-04-2002
			JP 2002539187 T 19-11-2002
			NO 20014488 A 14-11-2001
			NZ 513726 A 28-09-2001
			PL 350448 A1 16-12-2002
			SK 13132001 A3 05-02-2002
			TR 200102568 T2 21-05-2002
			US 6548514 B1 15-04-2003
US 2004087626	A1	06-05-2004	US 2004122237 A1 24-06-2004

- 182 -

ABSTRACT

Title: Chemical Compounds

5 The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof of the formula (I):



(I)

which possess B-Raf inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-cancer
10 activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100126985

弁理士 中村 充利

(72)発明者 アルメイダ, リンジー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 アクィラ, ブライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 クック, ドン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 コーウェン, スコット

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 デイキン, レス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 エズサチャン, ジャヤチャンドラン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 イオアニディス, ステファノス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 リー, ジョン・ダブリュー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 リー, スティーブン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ライン, ポール・ダーモット

- アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 ポンツ, ティモシー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 スコット, デービッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 スー, メイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 ジェン, ジャオラン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35, ア
ストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA03 BA06 BA39 BA43 BA52 BB02 BB03
CA02 CA03 CA06 CA39 CA42 CA53 CA58 CB02 CB04 CB10
CB11 DA01 EA01 FA15
4C063 AA01 BB01 BB07 BB09 CC12 CC22 CC51 CC62 CC76 CC82
CC92 DD03 DD04 DD06 DD12 EE01
4C065 AA03 BB06 CC01 DD02 EE02 HH02 JJ01 KK08 KK09 LL01
PP12
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 BC73 CB05 GA02 GA04 GA07
GA08 GA09 GA10 GA12 MA02 MA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC02